medizinwissen

HTA-Bericht 25

Neuraminidasehemmer in der Therapie und Postexpositionsprophylaxe der Influenza

Sebastian Braun, Thomas Behrens, Werner Kulp, Andrea Eberle, Wolfgang Greiner, Wolfgang Ahrens, Johann-Matthias Graf von der Schulenburg





Health Technology Assessment

Herausgeber:
Deutsche Agentur für Health Technology Assessment des
Deutschen Instituts für Medizinische Dokumentation und Information
(DAHTA@DIMDI)

In der elektronischen Zeitschrift gms Health Technology Assessment der Deutschen Agentur für Health Technology Assessment des Deutschen Instituts für Medizinische Dokumentation und Information (DAHTA@DIMDI) werden Forschungsbeiträge, Untersuchungen, Umfragen usw. als Diskussionsbeiträge im Auftrag des Bundesministeriums für Gesundheit und Soziale Sicherung veröffentlicht. Die Verantwortung für den Inhalt obliegt den jeweiligen Autoren bzw. der jeweiligen Autorin / Autor.



Deutsche Agentur für Health Technology Assessment des
Deutschen Instituts für Medizinische Dokumentation und Information
(DAHTA@DIMDI)

Informationssystem
Health Technology Assessment (HTA)
in der Bundesrepublik Deutschland

Neuraminidasehemmer in der Therapie und Postexpositionsprophylaxe der Influenza

---

S. Braun, T. Behrens, W. Kulp,
A. Eberle, W. Greiner, W. Ahrens, JM. Graf von der Schulenburg

Schriftenreihe Health Technology Assessment, Bd. 25
ISSN 1864-9645

1. Auflage 2005

© DAHTA@DIMDI. Alle Rechte, auch die des Nachdrucks von Auszügen, der photomechanischen Wiedergabe und der Übersetzung, vorbehalten.

DIMDI
Waisenhausgasse 36 - 38a
50676 Köln
Telefon: 0221 / 4724 - 1
Telefax: 0221 / 4724 – 444

Vorbemerkungen

Die Deutsche Agentur für Health Technology Assessment beim Deutschen Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DAHTA@DIMDI) hat die Forschungsstelle für Gesundheitsökonomie und Gesundheitssystemforschung der Universität Hannover mit dem HTA-Bericht „Neuraminidasehemmer in der Therapie und Postexpositionsprophylaxe der Influenza“ beauftragt.

Nachdem im Dezember 2004 ein vorläufiger Endbericht vorgelegt wurde, wird mit der vorliegenden Arbeit eine endgültige Version nach der Einarbeitung der Kommentare des Gutachterverfahrens eingereicht.

Das interne Gutachten, eine inhaltliche und eine formale Kontrolle der Arbeit, wurde von Mitarbeitern von DAHTA@DIMDI durchgeführt.

Die externe Begutachtung erfolgte durch Prof. Dr. Bernhard R. Ruf, Städtisches Klinikum „St. Georg“ Leipzig, Klinikum Interne Medizin.

Die Basis der Finanzierung des Gesamtberichts bildet der gesetzliche Auftrag nach Artikel 19 des GKV-Gesundheitsreformgesetzes 2000 und erfolgte durch die Deutsche Agentur für Health Technology Assessment des Deutschen Instituts für Medizinische Dokumentation und Information (DAHTA@DIMDI) im Auftrag des Bundesministeriums für Gesundheit und Soziale Sicherung.

Inhaltsverzeichnis

1 Gesundheitspolitischer Hintergrund

Auch wenn die Influenza häufig als eine vergleichsweise unproblematische und sich selbst limitierende Erkrankung angesehen wird, verlangt ihre hohe sozioökonomische Bedeutung die besondere Aufmerksamkeit der politischen Entscheidungsträger.

In der Influenzasaison 2003 / 2004 erfolgten in Deutschland etwa 1,1 bis 1,4 Millionen Arztkonsultationen aufgrund einer typischen Influenzasymptomatik. Damit war diese Influenzasaison noch deutlich schwächer als die Saison 2002 / 2003 mit etwa 4,5 bis 5 Millionen geschätzten Influenza assoziierten Konsultationen. Aus den Arztbesuchen in der Saison 2003 / 2004 resultierten zwischen 600.000 und 1 Million Arbeitsunfähigkeiten und 14.000 bis 17.000 Krankenhauseinweisungen.

Zusätzlich muss während einer üblichen Influenzawelle in Deutschland mit 5.000 bis 8.000 zusätzlichen Todesfällen gerechnet werden. Innerhalb einer besonders starken Influenzasaison wie z.B. 1995 / 1996 wird diese Zahl deutlich überschritten und kann auf über 20.000 Todesfälle ansteigen.

Neuraminidasehemmer (NI) sind antivirale Wirkstoffe, die zur Therapie und Postexpositionsprophylaxe von Influenza A und B eingesetzt werden. Sie sollen eine bessere Effektivität als die bisherige Chemotherapie mit Amantadin besitzen und auch in der Postexpositionsprophylaxe wirksam sein. Ein Ersatz für die Primärprophylaxe in Form der Influenzaschutzimpfung scheinen NI nicht zu sein.

Ihr Einsatz in Ergänzung zur Schutzimpfung wird jedoch vorgeschlagen. Allerdings stehen die vergleichsweise hohen Arzneimittelpreise einem flächendeckenden Einsatz der NI in der gesamten Bevölkerung entgegen. Damit ergeben sich für diesen HTA-Bericht folgende zentrale Fragestellungen:

1. Welche medizinische Effektivität (efficacy und effectiveness) besitzen NI in Therapie und Postexpositionsprophylaxe der Influenza? Welche Wertigkeit besitzen sie gegenüber bestehenden Therapien (z.B. Amantadin, symptomatische Behandlung) sowie der Schutzimpfung?
2. Über welche ökonomische Effizienz in Bezug auf das deutsche Gesundheitssystem verfügen die NI?

Die aufgeworfene Fragestellung soll anhand einer systematischen Literaturübersicht beantwortet werden. Anhand der Ergebnisse wird von den Autoren eine Einschätzung gegeben, inwieweit die bisher vorhandene medizinische und ökonomische Evidenz Grundlage für gesundheitspolitische Entscheidungen liefern kann und wo weiterer Forschungsbedarf besteht.

2 Zusammenfassung

2.1 Einleitung

Die Influenza ist eine virale respiratorische Infektion, die durch Tröpfcheninfektion übertragen wird und sich als akut-fiebrige Erkrankung präsentiert. Die Symptome dauern üblicherweise zwischen drei und sieben Tagen an und gehen mit einer deutlich eingeschränkten Aktivität bei den Erkrankten einher. Die klinische Diagnose einer Influenza hat anhand der klinischen Befunde während einer Influenzavirus-Zirkulation in der entsprechenden Region einen hohen Evidenzgrad. Die definitive Diagnose einer Infektion mit dem Influenzavirus ist jedoch nur per Laboranalyse zu stellen.

Etwa 20 % aller Kinder und 5 % der Erwachsenen weltweit entwickeln jedes Jahr eine symptomatische Influenzainfektion mit den Serotypen A oder B. Typische Komplikationen der Influenza umfassen virale bzw. bakteriell superinfizierte Infektionen sowie Verschlechterungen einer bestehenden kardiovaskulären oder respiratorischen Erkrankung, die mit einer erhöhten Zahl von Krankenhauseinweisungen und Todesfällen einhergehen. Für Personen mit einem erhöhten Risiko für komplizierte Krankheitsverläufe (Erkrankte über 60 Jahre, Patienten mit chronischen Erkrankungen) sowie Personen mit direktem Kontakt zu Risikopatienten (z.B. Pflegepersonal in ständigen Wohn- und Pflegeeinrichtungen) wird daher die jährliche Vakzinierung mit inaktivierten Influenzastämmen empfohlen.

Zur pharmazeutischen Behandlung und Prophylaxe der Influenza sind verschiedene Substanzen zugelassen. Amantadin, das die virale M2-Protonenpumpe hemmt, wirkt lediglich gegen den Influenza-Serotypus A. Zur Prophylaxe und Behandlung einer Influenza A und B wurde mit den Neuraminidasehemmern (NI) eine neue Klasse von Medikamenten gegen Influenza entwickelt. NI unterbinden eine Reihe von zentralen Funktionen, die für den Lebenszyklus und die Verbreitung des Virus erforderlich sind.

Zwei Vertreter dieser Substanzklasse, Zanamivir (Relenza™) und Oseltamivir (Tamiflu®), sind zur Therapie der Influenza zugelassen. Oseltamivir ist zudem für die Prophylaxe der Influenza bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 13 Jahren lizenziert. Zanamivir steht als Pulver, das inhaliert werden muss, zur Verfügung, während Oseltamivir als Kapsel oder Suspension zur oralen Applikation verabreicht wird. M2-Inhibtoren und NI wirken nur in der frühen Phase der Influenzainfektion, d.h. hauptsächlich während der ersten 36 bis 48 Stunden nach Symptombeginn, bevor die Replikation und Ausbreitung des Virus erfolgen.

2.2 Fragestellung

Auf Basis des medizinischen und des sozialökonomischen Hintergrunds sollen die Effektivität von NI in der Behandlung und Postexpositionsprophylaxe (PEP) der Influenzainfektion aus medizinischer und ihre Effizienz aus ökonomischer Sicht analysiert werden. Die Prüfung der Wirksamkeit von NI in der saisonalen Prophylaxe während eines Influenzaausbruchs ist dagegen nicht Teil dieses HTA-Berichts. In die Überlegungen sollen auch Sicherheitsaspekte bei der Einnahme der Medikamente einbezogen werden.

2.3 Methodik

Für die Beantwortung der Fragestellung relevante Literaturquellen wurden mittels einer strukturierten Datenbankanalyse sowie einer Handrecherche extrahiert. Die strukturierte Datenbankanalyse erfolgte mithilfe des DIMDI in den Datenbanken MEDLINE, HealthStar, Current Contents / Clinical Medicine, EMBASE, DA-RA, Cochrane Library, CancerLit, sowie Dissertation Abstracts für die Jahre 1999 bis September 2004 anhand vorab definierter Schlagwörter und ihrer Verknüpfungen mit AND / OR-Operatoren. Die Handrecherche fand im Cochrane Register für den Zeitraum vor September 1999 sowie in verschiedenen Fachzeitschriften von Januar bis November 2004 statt. Für die anschließende Bewertung wurden aus den Recherchetreffern anhand definierter Einschlusskriterien neben quantitativen Literaturübersichtsarbeiten hauptsächlich doppeltblinde, randomisierte klinische Studien (RCT) und Kosten-Nutzwert-Analysen ausgewählt.

2.4 Ergebnisse

In der ansonsten gesunden erwachsenen Population wurde in Metaanalysen eine statistisch signifikante Reduktion der Krankheitsdauer um ca. einen Tag gegenüber Placebo berechnet, wenn die NI innerhalb von 48 Stunden nach Symptombeginn eingenommen wurden. Für andere Subgruppen (wie Risikopatienten für komplizierte Influenzaverläufe), nicht jedoch bei Kindern unter zwölf Jahren war die Reduktion der Symptome zum Teil stärker ausgeprägt. Die Mehrzahl der kontrollierten Studien zeigte in der Verumgruppe eine niedrigere Rate für bakterielle Infektionen infolge einer Influenza und einen daraus folgenden niedrigeren Verbrauch von Antibiotika als in der Gruppe der mit Placebo behandelten Patienten. Der Anteil schwerer Infektionsverläufe, die zu Hospitalisierungen bzw. Todesfällen führten, war in den kontrollierten Studien jedoch nur sehr gering. Tendenzen für einen möglichen Nutzen von NI mit Bezug auf die Hospitalisierungsrate wurden jedoch in einigen gepoolten Analysen gezeigt.

Die bewerteten Studien zur PEP in Haushalten mit einem Influenzaerkrankungsfall zeigen übereinstimmend einen prophylaktischen Effekt bei Inhalation von Zanamivir oder Einnahme von Oseltamivir, wenn die Chemoprophylaxe innerhalb von 48 Stunden nach Kontakt mit einer erkrankten Person erfolgt ist.

Von den insgesamt 14 internationalen in die Bewertung aufgenommenen Studien untersuchen 13 Publikationen die Kosteneffektivität der NI in der Therapie der Influenza. Nur eine Studie analysiert die Kosteneffektivität von NI in der PEP der Influenza. Zu dem Ergebnis, dass Zanamivir bzw. Oseltamivir generell nicht kosteneffektiv sind, kommen lediglich zwei Evaluationen mit vergleichsweise konservativen Annahmen. Alle anderen Analysen geben zumindest Bedingungen an, unter denen die jeweils betrachteten Wirkstoffe als kosteneffektiv zu bewerten sind. Kosten sparend wirken sich NI nur in einigen wenigen Modellierungen unter bestimmten Annahmen aus. Speziell für den deutschen Versorgungskontext wurde ausschließlich eine Studie durchgeführt.

2.5 Diskussion

Die medizinische Effektivität in Bezug auf eine Verkürzung der Krankheitsdauer konnte unter Studienbedingungen umfassend belegt werden. Bei der Übertragung der Ergebnisse in die alltägliche Versorgungspraxis bestehen jedoch große Unsicherheiten.

Die bewerteten ökonomischen Evaluationen bemühen sich weitgehend, genau diese Versorgungspraxis zu modellieren. Bei der Bestimmung der Kosteneffektivität spielt die in medizinischen Studien häufig unterschätzte bzw. vernachlässigte Diagnoseunsicherheit eine entscheidende Rolle. Gleiches gilt für die rechtzeitige Behandlung innerhalb von 48 Stunden nach Symptomeintritt.

Bei der Population der Senioren und Hochrisikopatienten hängt die Kosteneffektivität der NI besonders stark von einer Verringerung der Komplikationen und damit verbundener Krankenhausaufenthalte sowie Todesfälle ab. Auch bezüglich dieses Punkts hat die medizinische Bewertung eine mangelnde Evidenzlage gezeigt.

Zusätzlich zu dieser mit der medizinischen Bewertung korrelierenden Problematik kommt es innerhalb der ökonomischen Evaluation zu Schwierigkeiten bei der Übertragung der Ergebnisse internationaler Studien auf das deutsche Gesundheitssystem. Daher lassen sich anhand der Schlussfolgerungen aus internationalen Evaluationen nur tendenzielle Aussagen zur Kosteneffektivität machen.

In klinischen Studien konnte die Effektivität der NI in der PEP bestätigt werden. Die Kosteneffektivität lässt sich anhand der vorhandenen Evidenz jedoch schwer beurteilen, da für Deutschland bislang keine ökonomischen Modellierungen existieren und auch international nur eine in der Veröffentlichung befindliche Studie identifiziert werden konnte.

2.6 Schlussfolgerung

Aus medizinischer Sicht sind NI effektiv in der Therapie und PEP der Influenza. Die Frage nach der klinischen Relevanz von NI lässt sich dagegen nur schwer beurteilen. Eine alleinige Verkürzung der Krankheitsdauer um ca. einen Tag rechtfertigt keine generelle Verschreibung von NI. Vielmehr ist die ärztliche Therapieentscheidung von individuellen Faktoren wie einer erfolglosen Primärprophylaxe (Influenzaschutzimpfung) und dem Risiko für Komplikationen abhängig. Die erforderliche ökonomische Effizienz der NI scheint zumindest in der Therapie bei ausreichender Diagnosesicherheit gegeben. Zur detaillierten Bestimmung der Kosteneffektivität und zur ökonomischen Bewertung der PEP sind weitere Forschungsergebnisse erforderlich.

3 Kurzfassung

3.1 Einleitung

Die Influenza ist eine virale respiratorische Infektion, die durch Tröpfcheninfektion übertragen wird und sich als akut-fiebrige Erkrankung mit eher unspezifischen Symptomen wie Husten, Schnupfen, Myalgien, Gelenk- und Kopfschmerzen präsentiert Die Symptome dauern üblicherweise zwischen drei sowie sieben Tagen an und gehen mit einer deutlich eingeschränkten Aktivität bei den Erkrankten einher. Die klinische Diagnose einer Influenza hat anhand der klinischen Befunde während einer Influenzavirus-Zirkulation in der entsprechenden Region einen hohen Evidenzgrad. Die definitive Diagnose einer Infektion mit dem Influenzavirus ist nur per Laboranalyse zu stellen.

Das Genom des Virus ist einer ständigen genetischen Variabilität unterworfen. Kleinere Änderungen rufen Modifikationen in der Antigenität des Virus hervor und lassen so neue Influenzastämme entstehen (Antigenic Drift). Größere Veränderungen (Antigenic Shift) führen zu neuen Influenzasubtypen, die für die periodisch auftretenden Pandemien und Epidemien der Grippe verantwortlich zeichnen. Etwa 20 % aller Kinder und 5 % der Erwachsenen weltweit entwickeln jedes Jahr eine symptomatische Influenzainfektion mit den Serotypen A oder B. Typische Komplikationen der Influenza umfassen virale bzw. bakteriell superinfizierte Infektionen. Verschlechterungen einer bestehenden kardiovaskulären oder respiratorischen Erkrankung sind ebenfalls typisch und führen zusammen mit den infektiösen Komplikationen regelmäßig zu einer erhöhten Zahl von Krankenhauseinweisungen und Todesfällen während einer Influenzasaison. Für Personen mit einem erhöhten Risiko für komplizierte Krankheitsverläufe (Erkrankte über 60 Jahre, Patienten mit chronischen Erkrankungen) sowie Personen mit direktem Kontakt zu Risikopatienten (z.B. Pflegepersonal in ständigen Wohn- und Pflegeeinrichtungen) wird daher die jährliche Vakzinierung mit inaktivierten Influenzastämmen empfohlen. Leider ist der Durchimpfungsgrad für die von der Ständigen Impfkommission (STIKO) am Robert-Koch Institut (RKI) empfohlenen Zielgruppen nur sehr gering.

Zur pharmazeutischen Behandlung und Prophylaxe der Influenza sind verschiedene Substanzen zugelassen. Amantadin, das die virale M2-Protonenpumpe hemmt, wirkt lediglich gegen den Influenza-Serotypus A. Die Anwendung zur Therapie und Prophylaxe von Grippeerkrankungen ist jedoch aufgrund hoher Resistenzentwicklung sowie zentralnervöser Nebenwirkungen limitiert. Zur Prophylaxe und Behandlung einer Influenza A und B wurde mit den NI eine neue Klasse von Medikamenten gegen Influenza entwickelt. NI unterbinden eine Reihe von zentralen Funktionen, die für Lebenszyklus und Verbreitung des Virus erforderlich sind.

Zwei Vertreter dieser Substanzklasse, Zanamivir (Relenza™) und Oseltamivir (Tamiflu®), sind seit 1999 bzw. 2002 für den deutschen Markt zur Behandlung der Influenza zugelassen. Oseltamivir ist zudem für die Prophylaxe der Influenza bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 13 Jahren lizenziert. Zanamivir steht als Pulver, das inhaliert werden muss, zur Verfügung. Oseltamivir wird als Kapsel oder Suspension zur oralen Applikation verabreicht. M2-Inhibtoren und NI wirken nur in der frühen Phase der Influenzainfektion, d.h. hauptsächlich während der ersten 36 bis 48 Stunden nach Symptombeginn, bevor die Replikation und Ausbreitung des Virus erfolgen.

Im Vergleich zu Amantadin werden gegenüber Neuraminidaseinhibitoren resistente Viren bisher nur selten beobachtet. Das vereinzelte Auftreten resistenter Viren war in diesen Studien vorübergehend und beeinflusste den klinischen Verlauf der Infektion nicht.

3.2 Fragestellung

Auf Basis des medizinischen und sozialökonomischen Hintergrunds sollen die Effektivität von NI in der Behandlung und PEP der Infektion mit Influenza A und B aus medizinischer und ihre Effizienz aus ökonomischer Sicht analysiert werden. Die Prüfung der Wirksamkeit von NI in der saisonalen Prophylaxe während eines Influenzaausbruchs ist nicht Teil dieses HTA-Berichts. In die Überlegungen sollen auch Sicherheitsaspekte bei der Einnahme der Medikamente einbezogen werden.

3.3 Medizinische Bewertung

3.3.1 Methodik

Relevante klinische Informationen zur Wirksamkeit von NI bei der Therapie und PEP der Influenza wurden mittels einer strukturierten Datenbankanalyse sowie einer Handrecherche extrahiert. Die strukturierte Datenbankanalyse erfolgte mithilfe des DIMDI in den Datenbanken MEDLINE, HealthStar, Current Contents / Clinical Medicine, EMBASE, DA-RA, Cochrane Library, CancerLit, sowie Dissertation Abstracts für die Jahre 1999 – September 2004 anhand vorab definierter Schlagwörter und ihrer Verknüpfungen mit AND / OR-Operatoren. Eine Handrecherche fand im Cochrane Register für klinische Studien für den Zeitraum vor September 1999 sowie in verschiedenen großen medizinischen Fachzeitschriften von Januar bis November 2004 statt. Dabei wurden doppeltblinde RCT zur Wirksamkeit von NI gegen eine natürlich erworbene Influenza sowie Arbeiten, die Daten in Form einer quantitativen Literaturübersichtsarbeit aufbereitet haben, in die enge Literaturauswahl aufgenommen. Relevante Sprachen waren englisch und deutsch.

3.3.2 Ergebnisse

Von den insgesamt 361 identifizierten Treffern für den medizinischen Teil des HTA-Berichts wurden 15 randomisierte doppeltblinde klinische Studien zur Therapie der Influenza, vier doppeltblinde randomisierte klinische Studien zur PEP und zwölf quantitative systematische Übersichtsarbeiten oder gepoolte Analysen im Rahmen des HTA-Berichts bewertet. Beobachtungs- bzw. nicht-randomisierte Interventionsstudien, die über die Anwendung von NI während eines Grippeausbruchs berichteten, wurden nur vereinzelt identifiziert

Die bewerteten Studien zeigten gegenüber Placebo übereinstimmend einen Nutzen von Zanamivir 10 mg bzw. Oseltamivir 75 mg zweimal täglich, wenn die Studienmedikation innerhalb von 48 Stunden nach Symptombeginn eingenommen wurde. In der ansonsten gesunden erwachsenen Population wurde in Metaanalysen eine statistisch signifikante Reduktion der Krankheitsdauer um ca. einen Tag gegenüber Placebo berechnet. Für andere Subgruppen (wie z.B. bei Risikopatienten für komplizierte Influenzaverläufe), nicht jedoch bei Kindern unter zwölf Jahren war die Reduktion der Symptome zum Teil noch stärker ausgeprägt. Der Anteil schwerer Infektionsverläufe, die zu Hospitalisierungen bzw. Todesfällen führten, war in den kontrollierten Studien nur sehr gering. Tendenzen für einen möglichen Nutzen von NI mit Bezug auf die Hospitalisierungsrate wurden jedoch in einigen gepoolten Analysen gezeigt. Vorteile ergaben sich auch im Hinblick auf das Auftreten bakterieller Superinfektionen der Influenza bzw. den Verbrauch von Antibiotika in der Gruppe der mit NI behandelten Patienten. Die Auswertung der RCT hinsichtlich anderer Zielparameter, wie Dauer bis zur Rückkehr zu alltäglichen Aktivitäten, die subjektive Einschätzung des Schweregrads einzelner Symptome oder die Höhe des Virentiters zu verschiedenen Zeitpunkten nach Einnahme der Studienmedikation, demonstrierten ebenfalls eine Überlegenheit von NI gegenüber Placebo.

Die bewerteten Studien zur PEP in Haushalten mit einem Influenzaerkrankungsfall zeigen übereinstimmend einen prophylaktischen Effekt bei Inhalation von Zanamivir (10 mg täglich) oder Einnahme von Oseltamivir (75 mg täglich), wenn die Chemoprophylaxe innerhalb von 48 Stunden nach Kontakt mit einer erkrankten Person erfolgt ist.

3.3.3 Diskussion

Die Entwicklung von NI zur Therapie der Influenza wird von den Autoren der bewerteten Studien als innovative Alternative zu M2-Inhibitoren angesehen. NI zeigten sich als effektiv bei der Behandlung der Influenza A und B. Nach vorliegenden Erkenntnissen kann die Einnahme der NI als sicher bewertet werden. Vorsicht ist bei Patienten mit chronischen obstruktiven Lungenerkrankungen (COPD) geboten, da Einzelfälle von respiratorischem Distress nach Inhalation von Zanamivir berichtet wurden. Vorübergehende gastrointestinale Nebenwirkungen traten v.a. nach Einnahme von Oseltamivir auf.

NI zeigen sich ebenfalls effektiv bei der PEP der Influenza A und B. Die Einnahme wird auch hier aufgrund der geringen Nebenwirkungen als sicher bewertet.

Ein Problem bei der Bewertung der Ergebnisse der klinischen Arbeiten stellt ihre Übertragbarkeit auf die medizinische Versorgung in der Routinepraxis dar. Die publizierten klinischen Studien konnten

bisher keinen eindeutigen Vorteil der NI bei der Verhütung seltener, aber schwerer Influenzakomplikationen belegen. Auch in retrospektiven Datenbankanalysen großer Versicherungskohorten, die eine größere statistische Aussagekraft besitzen, waren Influenzakomplikationen seltene Ereignisse, und Vergleiche von Patienten mit sowie ohne Zanamivirtherapie zeigten ebenfalls keinen eindeutigen Hinweis der Effektivität von NI auf schwerwiegende Infektionsverläufe. Eine Datenbankanalyse von Versicherten der zweitgrößten US-amerikanischen Health Maintainance Organization (HMO) zeigte eine leichte Tendenz hinsichtlich eines Nutzens von Zanamivir zur Verhinderung von Krankenhauseinweisungen (nicht signifikant). Auf das Auftreten ambulanter Komplikationen wurde dagegen kein protektiver Effekt beobachtet.

3.4 Ökonomische Bewertung

3.4.1 Methodik

Analog zum Vorgehen bei der Bewertung der medizinischen Effektivität wurde zur Beantwortung der aufgeworfenen ökonomischen Fragestellungen zunächst eine systematische Literaturrecherche durchgeführt. Insbesondere sollten bei der Beurteilung der Evidenz ökonomische Studien mit Bezug auf den deutschen Versorgungskontext berücksichtigt werden, um die spätere Übertragbarkeit internationaler Studienergebnisse einschätzen zu können. Die Zielpopulation umfasst Patienten aller Altersgruppen. Aufgrund des unterschiedlichen Krankheitsverlaufs der Influenza und der damit verbundenen Kosten wird jedoch die Kosteneffektivität der NI für verschiedene Subpopulationen separat untersucht. Diese sind Kinder, Erwachsene und Personen mit erhöhtem Risiko, zu denen auch die Persongruppe der Senioren gehört.

3.4.2 Ergebnisse

Von den insgesamt 14 internationalen in die Bewertung aufgenommenen Studien untersuchen 13 Publikationen die Kosteneffektivität der NI in der Therapie der Influenza. Nur eine Studie analysiert die Kosteneffektivität von NI in der PEP der Influenza. Zu dem Ergebnis, dass Zanamivir bzw. Oseltamivir generell nicht kosteneffektiv sind, kommen lediglich zwei Evaluationen mit vergleichsweise konservativen Annahmen. Alle anderen Analysen geben zumindest Bedingungen an, unter denen die jeweils betrachteten Wirkstoffe als kosteneffektiv zu bewerten sind. Kosten sparend wirken sich NI nur in einigen wenigen Modellierungen unter bestimmten Annahmen aus. Speziell für den deutschen Versorgungskontext wurde ausschließlich eine Studie durchgeführt.

Auch wenn die Publikationen aufgrund der teilweise sehr heterogenen Annahmen und verwendeten Modellparameter schwer vergleichbar waren, ließen sich anhand der Schlussfolgerungen der Autoren folgende Ergebnisse ableiten:

- Bei ansonsten gesunden arbeitenden Erwachsenen sind NI aus gesellschaftlicher Perspektive immer kosteneffektiv und teilweise sogar Kosten sparend. Aus Sicht des Kostenträgers hängt die Kosteneffektivität stark von der Diagnosesicherheit und dem gewissenhaften Verordnungsverhalten der Ärzte ab.
- Bei Kindern zeigen die Studien eine eindeutige Kosteneffektivität der NI für alle realistischen Annahmen. In der Subgruppe der Kinder im Alter zwischen einem und fünf Jahren wirkt sich die Therapie in einer Modellierung sogar Kosten sparend aus.
- Die Kosteneffektivität bei Senioren und Hochrisikopatienten kann aufgrund der unvollständigen Evidenz zur Vermeidung von Krankenhauseinweisungen und Todesfällen nur durch Annahmen begründet werden.

3.4.3 Diskussion

Die medizinische Effektivität in Bezug auf eine Verkürzung der Krankheitsdauer konnte unter Studienbedingung umfassend belegt werden. Bei der Übertragung der Ergebnisse in die alltägliche Versorgungspraxis bestehen jedoch große Unsicherheiten.

Die bewerteten ökonomischen Evaluationen bemühen sich weitgehend, genau diese Versorgungspraxis zu modellieren. Bei der Bestimmung der Kosteneffektivität spielt die in medizinischen Studien häufig unterschätzte bzw. vernachlässigte Diagnoseunsicherheit eine entscheidende Rolle. Gleiches gilt für die rechtzeitige Behandlung innerhalb von 48 Stunden nach Symptomeintritt.

Bei der Population der Senioren und Hochrisikopatienten hängt die Kosteneffektivität der NI zusätzlich besonders stark von einer Verringerung der Komplikationen und damit verbundener Krankenhausaufenthalte und Todesfälle ab. Auch bezüglich dieses Punkts hat die medizinische Bewertung eine mangelnde Evidezlage gezeigt.

Die Kosteneffektivität in der PEP lässt sich anhand der vorhandenen Evidenz schwer beurteilen, da für Deutschland bislang keine ökonomischen Modellierungen existieren und auch international nur eine in der Veröffentlichung befindliche Studie identifiziert werden konnte.

3.5 Zusammenfassende Diskussion aller Ergebnisse

Die Ergebnisse der medizinischen Diskussion korrelieren mit der ökonomischen Bewertung der NI. Die medizinische Effektivität in Bezug auf eine Verkürzung der Krankheitsdauer konnte unter Studienbedingungen umfassend belegt werden. Bei der Übertragung der Ergebnisse in die alltägliche Versorgungspraxis bestehen jedoch große Unsicherheiten.

Die Konsequenz aus diesen Unsicherheiten ist, dass die Autoren der ökonomischen Studien innerhalb ihrer Modellierungen teilweise sehr heterogene Annahmen treffen. Dadurch werden die Publikationen untereinander schwer vergleichbar.

Außerdem können die in ausländischen Studien angegebenen Werte für die Kosteneffektivität nicht evidenzbasiert auf den deutschen Kontext übertragen werden. Alle Versuche zusätzlich zu der deutschen Evidenz genaue Wertangaben zu machen, wären reine Spekulationen. Allerdings lassen sich anhand der Schlussfolgerungen aus internationalen Evaluationen tendenzielle Aussagen machen, ob NI unter Kosten-Nutzwert-Betrachtungen überhaupt kosteneffektiv sind.

Zukünftige Forschungsarbeiten sollten aus medizinischer und ökonomischer Sicht besonders die Validität einer Influenzadiagnose in der Routinepraxis untersuchen, da die Effektivität und die ökonomische Effizienz der antiviralen Therapie entscheidend von einer rechtzeitigen und präzisen Diagnosestellung abhängen.

3.6 Schlussfolgerung

Aus medizinischer Sicht sind NI effektiv in der Therapie und PEP der Influenza. Die Frage nach ihrer klinischen Relevanz lässt sich dagegen nur schwer beurteilen. Eine alleinige Verkürzung der Krankheitsdauer um ca. einen Tag rechtfertigt eine generelle Verschreibung von NI nicht. Vielmehr ist die ärztliche Therapieentscheidung von individuellen Faktoren wie einer erfolglosen Primärprophylaxe (Influenzaschutzimpfung) und dem Risiko für Komplikationen abhängig.

Nach der vorliegenden Evidenz können NI als ein geeignetes Adjunkt zur jährlichen Vakzinierung von Patienten mit einem erhöhten Risiko für Influenzakomplikationen verstanden werden. Bei erfolgloser Primärprophylaxe ist individuell zu entscheiden, ob Oseltamivir oder Zanamivir zur Therapie der Influenzainfektion verschrieben werden sollen. Eine generelle Anwendung von NI in der Therapie oder PEP von jungen und ansonsten gesunden Patienten kann aus medizinischer Sicht nicht empfohlen werden.

Die ökonomische Evidenz belegt, dass die Kosteneffektivität der NI zumindest in der Therapie gegeben ist. In Anknüpfung an die medizinische Schlussfolgerung sollte zunächst individuell entschieden werden, ob die Verordnung von NI in der betreffenden Situation eine effektive Therapiemaßnahme ist. Solange vom behandelnden Arzt eine geringe Diagnoseunsicherheit dokumentierbar ist, spricht im Fall einer positiven Entscheidung aus ökonomischer Sicht nichts gegen den Einsatz von NI innerhalb der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).

Insgesamt hat sich gezeigt, dass zur Beantwortung aller aufgeworfenen medizinischen und ökonomischen Fragestellungen sowie zur anschließenden Ableitung konkreter Empfehlungen weiterer Forschungsbedarf besteht.

4 Wissenschaftliche Kurzfassung

4.1 Einleitung

Die Influenza ist eine virale respiratorische Infektion, die durch Tröpfcheninfektion übertragen wird und sich als akut-fiebrige Erkrankung mit Husten, Schnupfen, Myalgien, Gelenk- und Kopfschmerzen präsentiert. Die Krankheitssymptome dauern üblicherweise zwischen drei sowie sieben Tagen an und gehen mit einer deutlich eingeschränkten Aktivität bei Erkrankten einher, die zu krankheitsbedingten Arbeitsausfällen führen kann. Die charakteristischen Influenzasymptome sind allerdings nicht spezifisch für eine Infektion mit dem Influenzavirus, sondern können auch von anderen Organismen ausgelöst werden. Die klinische Diagnose einer Influenza hat anhand der klinischen Befunde während einer Influenzavirus-Zirkulation in der entsprechenden Region einen hohen Evidenzgrad. Die definitive Diagnose einer Infektion mit dem Influenzavirus ist nur per Laboranalyse zu stellen.

Influenza gehört zur Familie der Orthomyxoviren und wird, basierend auf antigenen Unterschieden zwischen den Oberflächenglykoproteinen Hämagglutinin (HA) und Neuraminidase (NA), in drei Serotypen (A, B und C) unterteilt. Lediglich Serotyp A und B werden für klinisch relevante Grippeerkrankungen verantwortlich gemacht. HA als Hauptantigendeterminante zur Differenzierung dieser beiden Serotypen erleichtert den Eintritt des Virus in die Wirtszelle. Die NA als zweite Antigenkomponente des Virus ist für die Freisetzung der viralen RNA aus der infizierten Zelle verantwortlich und verhindert die Aggregation freigesetzter Virionen außerhalb der Wirtszelle. Das Genom des Virus ist einer ständigen genetischen Variabilität unterworfen. Kleinere Änderungen rufen Veränderungen in der Antigenität des Virus hervor und lassen so neue Influenzastämme entstehen (Antigenic Drift). Größere Veränderungen (Antigenic Shift) führen zu neuen Influenzasubtypen, die für die periodisch auftretenden Pandemien und Epidemien der Grippeinfektion verantwortlich zeichnen.

Etwa 20 % aller Kinder und 5 % der Erwachsenen weltweit entwickeln jedes Jahr eine symptomatische Influenzainfektion mit den Serotypen A oder B. Typische Komplikationen der Influenza umfassen virale bzw. bakteriell superinfizierte Infektionen, v.a. Pneumonien, Bronchitiden und bei Kindern Otitis media. Verschlechterungen einer bestehenden kardiovaskulären oder respiratorischen Erkrankung sind ebenfalls typisch und führen während der Influenzasaison regelmäßig zu einer erhöhten Zahl von Krankenhauseinweisungen und Todesfällen. Der Verlauf der Infektion wird vom Alter der Patienten, dem Vorliegen einer Schwangerschaft, Immunstatus, Rauchstatus und Vorliegen chronischer Komorbiditäten (kardiopulmonaler Erkrankungen, Diabetes, COPD usw.) bestimmt. Für Personen mit einem erhöhten Risiko von Influenzakomplikationen (d.h. Personen über 60 Jahren sowie Erwachsenen, Kindern und Jugendlichen mit chronischen Erkrankungen) und für Personen mit regelmäßigem Kontakt zu Risikopatienten (wie z.B. Personal in Wohn- und Pflegeheimen) wird daher die jährliche Vakzinierung mit inaktivierten Influenzastämmen empfohlen. Die Wirksamkeit eines Impfprogramms hängt nicht nur entscheidend von der Übereinstimmung mit dem zirkulierenden Virenstamm, dem Alter der Patienten und dem Vorliegen chronischer Erkrankungen, sondern auch von der Compliance der Ärzte und Patienten gegenüber den Impfempfehlungen ab. Leider ist der Durchimpfungsgrad für die von der STIKO am RKI empfohlenen Zielgruppen nur sehr gering.

Zur pharmazeutischen Behandlung und Prophylaxe der Influenza sind verschiedene Substanzen zugelassen. Amantadin wirkt lediglich gegen den Influenza-Serotypus A. Es blockiert den M2-Protein-Ionenkanal in der Virenmatrix, der die Replikation der viralen Ribonucleinsäure (RNA) in der Wirtszelle reguliert. Die Anwendbarkeit von Amantadin bei Grippeerkrankungen ist jedoch aufgrund hoher Resistenzentwicklung sowie zentralnervöser und gastrointestinaler unerwünschter Arzneimittelwirkungen (UW) limitiert. Zur Prophylaxe und Behandlung einer Influenzainfektion wurde mit den NI eine neue Klasse von Medikamenten gegen Influenza entwickelt. Im Gegensatz zu Amantadin ist diese Substanzklasse sowohl gegen Influenza Serotyp A als auch B wirksam. NI wirken auf die zweite antigene Hauptkomponente des Influenzavirus und unterbinden eine Reihe von Funktionen, die für den Lebenszyklus des Virus und seine Verbreitung erforderlich sind.

Zwei Vertreter dieser Substanzklasse, Zanamivir (Relenza™) und Oseltamivir (Tamiflu®), sind seit 1999 bzw. 2002 für den deutschen Markt zur Behandlung der Influenza zugelassen. Oseltamivir ist zudem für die Prophylaxe der Influenza bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 13 Jahren lizenziert.

Aufgrund seiner schlechten Bioverfügbarkeit muss Zanamivir inhaliert werden und wirkt somit topisch am Ort des Vireneintritts im Respirationstrakt. Oseltamivir zeigt demgegenüber eine hohe orale Bioverfügbarkeit und wird als Kapsel oder Suspension verabreicht. M2-Inhibtoren und NI wirken nur in der frühen Phase der Influenzainfektion, d.h. hauptsächlich während ersten 36 bis 48 Stunden nach Symptombeginn, bevor die Replikation und Ausbreitung des Virus erfolgen.

Im Vergleich zu Amantadin wurden gegenüber NI resistente Viren bisher nur selten beobachtet. Im Rahmen klinischer Studien wurden NI-resistente Influenza-A-Stämme bisher nur in vitro isoliert. Das Auftreten dieser Viren war darüber hinaus transient und beeinflusste den klinischen Verlauf der Infektion nicht.

4.2 Fragestellung

Auf Basis des medizinischen und sozialökonomischen Hintergrunds sollen die Effektivität von NI in der Behandlung und PEP der Influenzainfektion aus medizinischer und ihre Effizienz aus ökonomischer Sicht analysiert werden. Die Prüfung der Wirksamkeit von NI in der saisonalen Prophylaxe während eines Influenzaausbruchs ist dagegen nicht Teil dieses HTA-Berichts. In die Überlegungen sollen auch Sicherheitsaspekte bei der Einnahme der Medikamente einbezogen werden.

4.3 Medizinische Bewertung

4.3.1 Methodik

Relevante klinische Informationen zur Wirksamkeit von NI in der Therapie und PEP einer Influenza wurden mittels einer strukturierten Datenbankanalyse sowie einer Handrecherche extrahiert. Die strukturierte Datenbankanalyse erfolgte mithilfe des DIMDI in den Datenbanken MEDLINE, HealthStar, Current Contents / Clinical Medicine, EMBASE, DA-RA, Cochrane Library, CancerLit, sowie Dissertation Abstracts für die Jahre 1999 bis September 2004. Es wurde eine Freitextsuche mit Schlagwörtern und deren Verknüpfungen mit AND / OR-Operatoren durchgeführt. Die Handrecherche fand im Cochrane Register für klinische Studien auch für den Zeitraum vor September 1999 sowie in verschiedenen großen medizinischen Fachzeitschriften von Januar bis November 2004 statt. Dabei wurden doppeltblinde RCT zur Wirksamkeit der NI gegen eine natürlich erworbene Influenza sowie Studien, die Daten in Form einer quantitativen Literaturübersicht aufbereitet haben, in die enge Literaturauswahl aufgenommen. Relevante Sprachen waren englisch und deutsch. In Übereinstimmung mit einem früheren HTA-Bericht[227] wurde eine niedrige Qualität der kontrollierten Studien in Form eines niedrigen JADAD-Scores nicht als Ausschlusskriterium für die Gesamtbewertung berücksichtigt, solange eine kontrollierte Studie als randomisiert und doppeltblind beschrieben war.

4.3.2 Ergebnisse

Von den insgesamt 361 identifizierten Treffern für den medizinischen Teil des HTA-Berichts wurden 15 doppeltblinde RCT zur Therapie der Influenza, vier doppeltblinde RCT zur PEP und zwölf quantitative systematische Übersichtsarbeiten oder gepoolte Analysen im Rahmen des HTA-Berichts ausgewertet. Beobachtungs- bzw. nicht-randomisierte Interventionsstudien, die über die Anwendung von NI während eines Grippeausbruchs berichteten, wurden nur vereinzelt identifiziert.

Die bewerteten Studien kommen gegenüber Placebo übereinstimmend zu einem Nutzen von Zanamivir 10 mg bzw. Oseltamivir 75 mg zweimal täglich, wenn die Studienmedikation innerhalb von 48 Stunden nach Symptombeginn eingenommen wurde. In der ansonsten gesunden erwachsenen Population wurde in Metaanalysen eine statistisch signifikante Reduktion der Krankheitsdauer um ca. einen Tag gegenüber Placebo berechnet. Für andere Subgruppen (wie Risikopatienten für komplizierte Influenzaverläufe), nicht jedoch bei Kindern unter zwölf Jahren war die Reduktion der Symptome zum Teil stärker ausgeprägt. Der Anteil schwerer Infektionsverläufe, die zu Hospitalisierungen bzw. Todesfällen führten, war in den kontrollierten Studien jedoch nur sehr gering. Tendenzen für einen möglichen Nutzen von NI mit Bezug auf die Hospitalisierungsrate wurden jedoch in einigen gepoolten Analysen gezeigt. Vorteile für die Gruppe der mit NI behandelten Patienten ergaben sich jedoch im Hinblick auf das Auftreten bakterieller Superinfektionen der Influenza bzw. bzgl. des Verbrauchs von Antibiotika. Die Auswertung der RCT hinsichtlich anderer Zielparameter, wie Dauer bis zur Rückkehr zu alltäglichen Aktivitäten, die subjektive Einschätzung des Schweregrads

einzelner Symptome oder die Höhe des Virentiters zu verschiedenen Zeitpunkten nach Einnahme der Studienmedikation demonstrierten ebenfalls eine Überlegenheit von NI gegenüber Placebo.

Die bewerteten Studien zur PEP in Haushalten mit einem Influenzaerkrankungsfall zeigen übereinstimmend einen prophylaktischen Effekt bei Inhalation von Zanamivir (10 mg täglich) oder Einnahme von Oseltamivir (75 mg täglich), wenn die Chemoprophylaxe innerhalb von 48 Stunden nach Kontakt mit einer erkrankten Person erfolgt ist.

4.3.3 Diskussion

Die Entwicklung von NI zur Therapie der Influenza wird von den Autoren der eingeschlossenen Studien als innovative Alternative zu den M2-Inhibitoren bewertet, die über ein schmaleres Wirkungsspektrum (nur gegen Influenza A), ein ungünstigeres Nebenwirkungsprofil und eine höhere Anfälligkeit zur Ausbildung resistenter Virenstämme verfügen. NI zeigten sich prinzipiell als effektiv bei der Behandlung der Influenza A und B. Nach vorliegenden Erkenntnissen kann die Einnahme der NI als sicher bewertet werden. Gastrointestinale UW traten v.a. nach Einnahme von Oseltamivir auf, waren i.d.R. jedoch transient und führten nicht zum Absetzen der Studienmedikation. Obwohl in Deutschland nicht für Asthmatiker indiziert, scheint diese Patientengruppe kein erhöhtes Risiko für eine Verschlechterung der Lungenfunktion oder die Auslösung eines Asthmaanfalls nach Inhalation von Zanamivir zu haben. Einzelfälle von respiratorischem Distress nach Zanamivirinhalation sind jedoch berichtet worden. Aufgrund der begrenzten Anzahl von Patienten mit schwerem Asthma bronchiale oder anderen schweren chronischen Atemwegserkrankungen, die mit Zanamivir behandelt wurden, konnte die Sicherheit von Zanamivir für diese Patientengruppe bisher nicht eindeutig nachgewiesen werden.

NI zeigen sich ebenfalls effektiv bei der PEP der Influenza A und B. Die Einnahme wird auch hier aufgrund der geringen Nebenwirkungen als sicher bewertet.

Ein Problem bei der Evaluation der Ergebnisse der klinischen Studien stellt ihre Übertragbarkeit auf die medizinische Versorgung in der Routinepraxis dar. Eine rechtzeitige Diagnose innerhalb des erforderlichen Zeitfensters kann unter Praxisbedingungen nicht immer sichergestellt werden. Außerdem gelang es den bisher durchgeführten klinischen Studien aufgrund der Auswahl überwiegend junger und ansonsten gesunder Teilnehmer nicht, einen eindeutigen Vorteil der NI bei der Verhütung seltener, aber schwerer Influenzakomplikationen zu belegen. Auch in retrospektiven Datenbankanalysen großer Versicherungskohorten im Rahmen der Surveillance nach dem Marktzugang, die eine größere statistische Aussagekraft besitzen, waren Influenzakomplikationen seltene Ereignisse, und Vergleiche von Patienten mit und ohne Zanamivirtherapie zeigten ebenfalls keinen eindeutigen Hinweis der Effektivität von NI auf schwerwiegende Infektionsverläufe. Eine große Datenbankstudie an Versicherten der zweitgrößten US-Managed-Care Organisation demonstrierte eine geringe und statistisch nicht signifikante Wirkung von Zanamivir auf die Senkung der Hospitalisierungsrate, während auf die Inzidenz ambulanter Komplikationen kein protektiver Effekt beobachtet werden konnte.

4.4 Ökonomische Bewertung

4.4.1 Methodik

Analog zum Vorgehen bei der Bewertung der medizinischen Effektivität wurde zur Beantwortung der aufgeworfenen ökonomischen Fragestellungen zunächst eine systematische Literaturrecherche durchgeführt. Hierbei sollten einerseits Publikationen aus internationalen HTA-Einrichtungen, andererseits Primärstudien und Übersichtsarbeiten bzw. entscheidungs-analytische Modellierungen identifiziert werden. Insbesondere sollten bei der Beurteilung der Evidenz ökonomische Studien mit Bezug auf den deutschen Versorgungskontext berücksichtigt werden, um die spätere Übertragbarkeit internationaler Studienergebnisse einschätzen zu können. Die Zielpopulation umfasst Patienten aller Altersgruppen. Aufgrund des unterschiedlichen Krankheitsverlaufs der Influenza und der damit verbundenen Kosten wird jedoch die Kosteneffektivität der NI für verschiedene Subpopulationen separat untersucht. Dies sind Kinder, Erwachsene und Personen mit erhöhtem Risiko, zu denen auch die Personengruppe der Senioren gehört.

Aus den Treffern der elektronischen Literatursuche wurden manuell, zunächst von zwei Mitarbeitern unabhängig, alle Publikationen, die einen ökonomischen Themenbezug vermuten lassen, selektiert.

Neben Veröffentlichungen, die bereits im Titel oder in der Zusammenfassung eindeutig Kosten- oder Kosteneffektivitätsaspekte der NI zum Gegenstand der Studie machen, wurden hierbei auch Übersichts- und „Reviewartikel" ohne eindeutige Kurzfassung ausgewählt, da sie häufig eine ökonomische Betrachtung des Themas enthalten.

Die Dokumentation der methodischen Qualität erfolgte anhand der Checkliste zur Beurteilung der methodischen Qualität gesundheitsökonomischer Verfahren der German Scientific Working Group Technology Assessment for Health Care. Ausgeschlossen von der Beurteilung wurden Studien, die die oben genannten Kriterien nicht erfüllten oder keinen adäquaten Themenbezug aufwiesen.

4.4.2 Ergebnisse

Von den insgesamt 14 internationalen in die Bewertung aufgenommenen Studien untersuchen 13 Publikationen die Kosteneffektivität der NI in der Therapie der Influenza. Nur eine Studie analysiert die Kosteneffektivität von NI in der PEP der Influenza. Zu dem Ergebnis, dass Zanamivir bzw. Oseltamivir generell nicht kosteneffektiv sind, kommen lediglich zwei Evaluationen mit vergleichsweise konservativen Annahmen. Alle anderen Analysen geben zumindest Bedingungen an, unter denen die jeweils betrachteten Wirkstoffe als kosteneffektiv zu bewerten sind. Kosten sparend wirken sich NI nur in einigen wenigen Modellierungen unter bestimmten Annahmen aus. Speziell für den deutschen Versorgungskontext wurde ausschließlich eine Studie durchgeführt.

Ihre Bewertung zeigte signifikante Unterschiede bezüglich der Kosteneffektivität von NI in drei europäischen Ländern. Während die medizinische Effektivität größtenteils generalisiert werden kann, werden in den ökonomischen Modellierungen viele landestypische Parameter verwendet. Daher ist eine Übertragung der Ergebnisse internationaler Studien auf das deutsche Gesundheitssystem problematisch.

Unabhängig davon treffen die Autoren der bewerteten internationalen ökonomischen Untersuchungen aufgrund der unsicheren Modellparameter teilweise sehr heterogene Annahmen, die zwar begründbar, aber nicht mit gesicherter Evidenz belegbar sind. Dadurch werden die Publikationen untereinander schwer vergleichbar. Insgesamt führen die Schlussfolgerungen zu dem zusammenfassenden Ergebnis:

- Bei ansonsten gesunden arbeitenden Erwachsenen sind NI aus gesellschaftlicher Perspektive immer kosteneffektiv und teilweise sogar Kosten sparend. Aus Sicht des Kostenträgers hängt die Kosteneffektivität stark von der Diagnosesicherheit und dem gewissenhaften Verordnungsverhalten der Ärzte ab.
- Bei Kindern zeigen die Studien eine eindeutige Kosteneffektivität der NI für alle realistischen Annahmen. In der Subgruppe der Kinder im Alter zwischen einem und fünf Jahren wirkt sich die Therapie in einer Modellierung sogar Kosten sparend aus.
- Die Kosteneffektivität bei Senioren und Hochrisikopatienten kann aufgrund der unvollständigen Evidenz zur Vermeidung von Krankenhauseinweisungen und Todesfällen nur durch Annahmen begründet werden.

4.4.3 Diskussion

Die medizinische Effektivität in Bezug auf eine Verkürzung der Krankheitsdauer konnte unter Studienbedingungen umfassend belegt werden. Bei der Übertragung der Ergebnisse in die alltägliche Versorgungspraxis bestehen jedoch große Unsicherheiten.

Die bewerteten ökonomischen Evaluationen bemühen sich weitgehend, genau diese Versorgungspraxis zu modellieren. Bei der Bestimmung der Kosteneffektivität spielt die in medizinischen Studien häufig unterschätzte bzw. vernachlässigte Diagnoseunsicherheit eine entscheidende Rolle. Gleiches gilt für die rechtzeitige Behandlung innerhalb von 48 Stunden nach Symptomeintritt.

Bei der Population der Senioren und Hochrisikopatienten hängt die Kosteneffektivität der NI besonders stark von einer Verringerung der Komplikationen und damit verbundener Krankenhausaufenthalte sowie Todesfälle ab. Auch bezüglich dieses Punkts hat die medizinische Bewertung eine mangelnde Evidenzlage gezeigt.

Zusätzlich zu dieser mit der medizinischen Bewertung korrelierenden Problematik kommt es innerhalb der ökonomischen Evaluation zu Schwierigkeiten bei der Übertragung der Ergebnisse internationaler

Studien auf das deutsche Gesundheitssystem. Daher lassen sich anhand der Schlussfolgerungen aus internationalen Evaluationen nur tendenzielle Aussagen zur Kosteneffektivität machen.

Die Kosteneffektivität in der PEP lässt sich anhand der vorhandenen Evidenz schwer beurteilen, da für Deutschland bislang keine ökonomischen Modellierungen existieren und auch international nur eine in der Veröffentlichung befindliche Studie identifiziert werden konnte.

4.5 Zusammenfassende Diskussion aller Ergebnisse

Die Ergebnisse der medizinischen Diskussion korrelieren mit der ökonomischen Bewertung der NI. Die medizinische Effektivität in Bezug auf eine Verkürzung der Krankheitsdauer konnte unter Studienbedingung umfassend belegt werden. Bei der Übertragung der Ergebnisse auf die alltägliche Versorgungspraxis bestehen jedoch große Unsicherheiten.

Die Konsequenz ist, dass die Autoren der ökonomischen Studien innerhalb ihrer Modellierungen teilweise sehr heterogene Annahmen, die zwar begründbar, aber nicht mit gesicherter Evidenz belegbar sind, treffen. Dadurch werden die Publikationen untereinander schwer vergleichbar.

Außerdem können die in ausländischen Studien angegebenen Werte für die Kosteneffektivität nicht evidenzbasiert auf den deutschen Kontext übertragen werden. Alle Versuche zusätzlich zu der deutschen Evidenz genaue Wertangaben zu machen, wären reine Spekulationen. Allerdings lassen sich anhand der Schlussfolgerungen aus internationalen Evaluationen tendenzielle Aussagen machen, ob NI unter Kosten-Nutzwert-Betrachtungen überhaupt kosteneffektiv sind.

Nahezu alle bewerteten ökonomischen Studien kommen zu einem positiven Ergebnis hinsichtlich der Kosteneffektivität von NI in allen betrachteten Populationen. Unter Berücksichtigung der in der Diskussion deutlich gewordenen Einschränkungen ist mit einem vergleichbaren Ergebnis für den deutschen Versorgungskontext zu rechnen. Umfassende Modellierungen speziell für Deutschland müssen diese These jedoch erst noch belegen.

Zukünftige Forschungsschwerpunkte sollten sich aus medizinischer und ökonomischer Sicht auf ein prospektives Monitoring schwerer Influenzakomplikationen und resistenter Virenstämme in Abhängigkeit vom Impfstatus der Patienten oder der Einnahme zusätzlicher Medikamente konzentrieren. Weitere klinische Studien sollten zudem die Wirksamkeit aller zugelassenen Chemotherapeutika im direkten Vergleich evaluieren. Von besonderer Bedeutung ist jedoch die Untersuchung der Validität einer Influenzadiagnose in der Routinepraxis, da die Effektivität und die ökonomische Effizienz der antiviralen Therapie entscheidend von einer rechtzeitigen und präzisen Diagnosestellung abhängen. Für eine detaillierte Bewertung der Kosteneffektivität in der Behandlung und PEP der Influenza sind weitere gesundheitsökonomische Evaluationen, die den deutschen Versorgungskontext explizit berücksichtigen, dringend erforderlich.

4.6 Schlussfolgerung

Aus medizinischer Sicht sind NI effektiv in der Therapie und PEP der Influenza. Die Frage nach der klinischen Relevanz von NI lässt sich dagegen nur schwer beurteilen. Eine alleinige Verkürzung der Krankheitsdauer um ca. einen Tag rechtfertigt keine generelle Verschreibung von NI. Vielmehr ist die ärztliche Therapieentscheidung von individuellen Faktoren wie einer erfolglosen Primärprophylaxe (Influenzaschutzimpfung) und dem Risiko für Komplikationen abhängig.

Nach der vorliegenden Evidenz können NI als ein geeignetes Adjunkt zur jährlichen Vakzinierung von Patienten mit einem erhöhten Risiko für Influenzakomplikationen verstanden werden. Bei erfolgloser Primärprophylaxe ist individuell zu entscheiden, ob Oseltamivir oder Zanamivir zur Therapie der Influenzainfektion verschrieben werden sollen. Eine generelle Anwendung von NI in der Therapie oder PEP von jungen und ansonsten gesunden Patienten kann aus medizinischer Sicht nicht empfohlen werden.

Die ökonomische Evidenz belegt, dass die Kosteneffektivität der NI zumindest in der Therapie gegeben ist. In Anknüpfung an die medizinische Schlussfolgerung sollte zunächst individuell entschieden werden, ob die Verordnung von NI in der betreffenden Situation eine effektive Therapiemaßnahme ist. Solange vom behandelnden Arzt eine geringe Diagnoseunsicherheit dokumentierbar ist, spricht im Fall einer positiven Entscheidung aus ökonomischer Sicht nichts gegen den therapeutischen Einsatz von NI innerhalb der GKV.

Ein Abweichen von dieser Empfehlung kommt nur für die Population der gesunden Erwachsenen in Betracht. Hier scheint eine antivirale Therapie der Influenza aus medizinischer Sicht nicht gerechtfertigt. Die ökonomische Bewertung zeigt jedoch, dass bei hoher Diagnosesicherheit auch für diese Population die Kosteneffektivität gegeben ist. Bei Einnahme der gesellschaftlichen Perspektive kommt es teilweise sogar zu Kostenersparnissen. Um eine eindeutige Empfehlung abgeben zu können, sind weitere Untersuchungen speziell für Deutschland erforderlich.

Gleiches gilt für die PEP der Influenza mit NI. Hier ist die ökonomische Bewertung insgesamt nicht möglich, da auch international differenzierte Studien fehlen. Die Ergebnisse einer aus Sicht des National Health Service (NHS) durchgeführten Modellierung reichen für eine Empfehlung zur Erstattung der NI in der PEP innerhalb der GKV nicht aus. Es gibt aber erste Anhaltspunkte für eine mögliche Kosteneffektivität.

Insgesamt hat sich gezeigt, dass zur Beantwortung aller aufgeworfenen medizinischen und ökonomischen Fragestellungen und zur anschließenden Ableitung konkreter Empfehlungen weiterer Forschungsbedarf besteht.

5 Hauptdokument

5.1 Einleitung

5.1.1 Beschreibung der Zielkondition

Präsentation und Diagnose der Influenza

Die Influenza ist eine virale respiratorische Infektion, die durch Tröpfcheninfektion übertragen wird und sich als akut-fiebrige Erkrankung mit Husten, Schnupfen, Myalgien, Gelenk- und Kopfschmerzen präsentiert. Die Krankheitssymptome dauern üblicherweise zwischen drei sowie sieben Tagen an und gehen mit einer deutlich eingeschränkten Aktivität bei Erkrankten einher, die zu krankheitsbedingten Arbeitsausfällen führen kann. Husten und ein allgemeines Krankheitsgefühl können bei einigen Patienten über Wochen anhalten. Die charakteristischen Influenzasymptome sind jedoch nicht spezifisch für eine Infektion mit dem Influenzavirus, sondern können auch von anderen Organismen, wie Adeno-, Rhino-, „Respiratory Syncytial" (RS)-, Parainfluenzaviren oder bakteriellen Erregern, ausgelöst werden[39]. Atypische Krankheitsverläufe werden v.a. in der älteren Bevölkerung beobachtet. Eine weitere Schwierigkeit bei der Diagnose einer Influenza ist der Umstand, dass ältere Patienten mit Demenz ihre Beschwerden oft nicht äußern können bzw. dass Exazerbationen bereits bestehender chronischer Erkrankungen (z.B. kardiovaskuläre, metabolische oder pulmonale Zustände) nicht als influenzabedingt erkannt werden[133].

Die Genauigkeit der klinischen Diagnose ist auch während eines Influenzaausbruchs limitiert, da die klinischen Symptome nicht typisch für eine Infektion mit dem Influenzavirus sind. Darüber hinaus können verschiedene Symptome bei den unterschiedlichen Influenzasubtypen dominieren. Eine erhöhte Temperatur > 38,2 °C, Myalgien, Rhinorrhoe, und Husten waren z.B. für Influenza A / H3N2 typisch, während Müdigkeit, Tränenfluss oder eine Beteiligung der Konjunktiven bei Abwesenheit einer Myalgie Influenza A / H1N1 charakterisieren[42].

Die definitive Diagnose einer Infektion mit dem Influenzavirus ist nur per Laboranalyse zu stellen, doch sind verschiedene Tests zur Unterstützung der klinischen Diagnosesicherung erhältlich[173]. Die Genauigkeit klinischer Tests wird durch die Sensitivität bzw. Spezifität des Tests (also die Fähigkeit erkrankte bzw. gesunde Personen richtig als krank bzw. gesund zu identifizieren) und den positiven (PPV) bzw. negativen (NPV) prädiktiven Wert, also den Anteil der falsch positiven bzw. negativen Testergebnisse, beschrieben. Der prädiktive Wert hängt entscheidend von der Prävalenz der Erkrankung ab mit der Konsequenz, dass in Zeiten einer zirkulierenden Influenza (hohe Prävalenz) weniger falsch positive und mehr falsch negative Resultate erwartet werden können als in Zeiten mit niedriger Grippeprävalenz.

Eine französische Studie stellte PPV von 27 % bis 40 % für verschiedene klinische Definitionen einer Influenza fest[42]. Andere Studien berichteten über PPV der klinischen Diagnose einer Influenza bei Erwachsenen zwischen 18 % bis 87 %[26, 82, 153, 230, 242]. Bei hoher Prävalenz der Influenza während der Saison erreicht jedoch selbst eine einfache klinische Definition (wie z.B. Fieber über 37,8 °C in Verbindung mit Husten eine hohe Diagnosegenauigkeit (PPV, Sensitivität und Spezifität bei 87 %, 78 % bzw. 55 %)[26].

Tests zur Unterstützung der Diagnosestellung erlauben eine Diagnose innerhalb von vier Stunden. Innerhalb von zwei bis vier Stunden stehen die Ergebnisse von Tests zur Verfügung, die direkte und indirekte Immunfluoreszenzverfahren verwenden. Klinische Schnelltests liefern Resultate bereits nach weniger als 30 Minuten. In den direkten Fluoreszenzmethoden wird biologisches Material von Patienten (z.B. nasopharyngeale Abstriche oder Aspirate) über einen mit fluoreszierendem Farbstoff markierten Antikörper geschichtet und nach einiger Zeit wieder abgewaschen. Die viralen Antigene binden an den Antikörper, dessen Farbmarkierung im Fluoreszenzmikroskop aufleuchtet und somit nachgewiesen werden kann. In den indirekten Verfahren werden die an einen Träger gebundenen Antigen-Antikörper-Komplexe aus viralem Antigen und Testantikörper mit einem weiteren Antikörper gebunden, der mit einem Fluoreszenz markiert ist und daraufhin im Fluoreszenzmikroskop entdeckt werden kann. Das Prinzip der Schnelltests beruht auf Immunoassays, die entweder mithilfe von

Antikörpern virale Nukleoproteine binden (und farblich darstellen) oder indirekt chemische Reaktionen nachweisen und anfärben, die durch die Aktivität der NA hervorgerufen werden[229].

Die Sensitivität und Spezifität der Immunfluoreszenztest erreichte für die Diagnose von Influenza A bei Erwachsenen in neueren Studien überwiegend akzeptable Werte über 80 %[65; 110]. Die Sensitivität für Influenza B lag in einer dieser beiden Arbeiten jedoch deutlich niedriger bei 57 %[65]. Klinische Schnelltests kamen bei Erwachsenen auf Sensitivitäten zwischen 54 % und 93 % sowie auf Spezifitäten zwischen 74 % und 97 %[25, 46, 56, 104, 123, 191]. Die Genauigkeit der Tests war bei Kindern in den oben zitierten Studien höher.

Erreger und Verbreitung

Influenza gehört zur Familie der Orthomyxoviren. Es werden drei Serotypen A, B und C unterschieden, die Auslöser für eine Grippeerkrankung sein können. Serotyp A und B sind strukturell sehr ähnlich und werden ausschließlich für klinisch relevante Grippeerkrankungen verantwortlich gemacht.

Influenzaviren besitzen ein segmentiertes Genom aus sieben bis acht RNA-Abschnitten mit Minuspolarität (Serotyp A und B aus acht, Serotyp C aus sieben), d.h. die virale RNA fungiert nicht zugleich als messenger RNA, sondern muss transkribiert werden. Die RNA bildet zusammen mit einem eng assoziierten Ribonukleoprotein das Nukleokapsid, das in ein Matrixprotein eingebettet ist und von einer Hülle umgeben wird. Das Nukleokapsid ist das typenspezifische Antigen (A, B oder C). Die Virenhülle besteht aus einer Doppelschicht Lipiden mit den eingelagerten Oberflächenglykoproteinen HA und NA. Beide Proteine sind elektronenmikroskopisch als „spikes“ auf der Oberfläche des Virus darstellbar ([117], S. 377 dieses Dokuments). Hinzu tritt ein Ionenkanalprotein, das die Virusoberfläche durchdringt. Ein wichtiger Unterschied zwischen Serotyp A und B liegt in diesem Membrankanal: Bei Influenza A handelt es sich um das M2-Protein, das von Amantadin und Rimantadin blockiert werden kann. Influenza B trägt das NB-Protein. Dieser strukturelle Unterschied ist ausschlaggebend für die verschiedene Suszeptibilität der beiden Influenza-Serotypen gegenüber den M2-Inhibitoren. Influenza A-Viren werden basierend auf strukturellen Unterschieden des HA und NA in weitere Subtypen unterteilt. Die meisten dieser Subtypen wurden in Wasservögeln, dem natürlichen Reservoir des Influenzavirus, identifiziert. Nur wenige antigene Subtypen werden auch bei anderen Spezies, hauptsächlich Menschen, Schweinen und Pferden gefunden. Influenza B ist ein ausschließlich humanpathogenes Virus.

Antigenkomponenten

HA erleichtert den Eintritt des Virus in die Wirtszelle durch Bindung an sialsäurehaltige Rezeptoren der Epithelzellen des Respirationstrakts und initiiert die Fusion des Viruspartikels mit der Zellmembran. Das Virus kann daraufhin via Endozytose in die Zelle eintreten. Der M2-Ionenkanal in der Virusmembran bewirkt einen Einstrom von H+-Ionen in das Endosom, der in einem Abfall des pH resultiert. Der niedrige pH veranlasst eine Strukturänderung im HA, der eine Dissoziation des Nukleokapsids verursacht, die es der viralen RNA ermöglicht, in den Zellkern der Wirtszelle einzudringen. Die virale RNA kann nun transkribiert werden. Reife Virionen werden gebildet. Für ihre Freisetzung ist die NA als zweite Antigenkomponente des Virus erforderlich, indem sie die Bindung des HA zu terminalen Neuraminsäuren des Rezeptors spaltet und die die vom HA erkannten Rezeptoren zerstört. Hierdurch wird auch die Verbreitung des Virus im Respirationstrakt gefördert, da Mukopolysaccharide in den Sekreten der Mukosa Neuraminsäurereste enthalten, an die HA sonst gebunden würde. Somit erleichtert die NA die Infektion weiterer Zellen des Respirationstrakts. Die Spaltung wirkt zudem auf benachbarte Viruspartikel, die ebenfalls Neuraminsäurereste tragen, an die das HA benachbarter Viruspartikel gebunden werden könnte. Die NA verhindert so die Aggregation der freigesetzten Viruspartikel, so dass jedes Virion als selbständige infektiöse Einheit fungieren kann [70, 85, 171].

Namensgebung

Jedes Influenzavirus wird auf der Basis seines Serotyps (A, B oder C), dem Ursprungswirt, Ort der Virusisolation, Virenstamm, Jahr der Isolation und bei Influenza A dem Subtyp des HA bzw. NA-Antigens klassifiziert. Bei humanpathogenen Stämmen wird der Ursprungswirt nicht mehr genannt.

Somit ist Influenza A / Hong Kong / 156 / 97 (H5N1) ein humanpathogener Stamm von Influenza A, der in Hong Kong 1997 mit der Stammnummer 156 isoliert wurde und den HA-Typ 5 und NA-Typ 1 trägt, während Influenza A / equine / Miami / 1 / 63 (H3N8) auf das bei Pferden 1963 in Miami aufgetretene Influenza-A-Virus-Stamm 1 mit den entsprechenden Antigenkomponenten verweist[227].

Epidemiologie

Influenza wird durch Tröpfcheninfektion übertragen. Das Virus repliziert sich in Zyklen von vier bis sechs Stunden, nach deren Ablauf Virionen aus der Wirtszelle freigesetzt werden. Die Freisetzung des Virus erfolgt ein bis zwei Tage vor und fünf bis sieben Tage nach Beginn der Symptome. Kleine Kinder und immunkompromittierte Personen zeigen eine Tendenz zu längerer Virenfreisetzungsdauer. Die hohe Infektiösität des Virus, eine kurze Inkubationszeit von ca. zwei Tagen (Spannweite: Ein bis sieben Tage) und die lange Dauer der Virenfreisetzung sorgen für eine schnelle Verbreitung. Das Virus kann sich besonders schnell in Anstalten wie Schulen, Altenheimen oder Krankenhäusern ausbreiten und führt in derartigen Institutionen schnell zu erheblichen Unterbrechungen der täglichen Aktivitäten. Personen, die in diesen Einrichtungen leben oder arbeiten, können in hoher Zahl und in wenigen Tagen infiziert werden[20, 33].

Jährliche Grippeausbrüche treten regelmäßig zwischen November und März in der nördlichen sowie April bis September in der südlichen Hemisphäre durch antigene Variation des Influenzavirus auf. Influenza-A-Subtypen H3N2 und H1N1 sowie Influenza B kozirkulieren seit 1977 und werden weltweit zu jeder Zeit des Jahres entdeckt. Gewöhnlicherweise dominiert ein Virus, jedoch sind Ausbrüche mit mehreren Viren gleichzeitig beschrieben worden[47]. In den USA sind diese Grippeausbrüche für mehr Todesfälle verantwortlich als jede andere Infektionserkrankung, für die ein Impfstoff verfügbar ist[35].

Etwa 20 % aller Kinder und 5 % der Erwachsenen weltweit entwickeln jedes Jahr eine symptomatische Influenzainfektion mit den Serotypen A oder B. Die erhöhten Erkrankungsraten bei Kindern leisten einen erheblichen Beitrag bei der Verbreitung der Erkrankung in Familien und in der Gemeinde[39, 227]. Influenzaausbrüche verlaufen i.d.R. schnell, erreichen ihren Höhepunkt nach zwei bis drei Wochen und sind nach fünf bis sechs Wochen wieder beendet, doch führen Überlappungen mit neuen Ausbrüchen zu einer verlängerten Dauer der Krankheitsaktivität. Epidemien können bis zu drei Monaten dauern[227].

Epidemie und Pandemie

Das Genom des Virus ist einer ständigen genetischen Variabilität unterworfen. Kleinere Änderungen durch Akkumulation von Punktmutationen, die zu Variationen in der Aminosäurensequenz führen, rufen Veränderungen in der Antigenität des Virus hervor und lassen so neue Influenzastämme entstehen (Antigenic Drift). „Antigenic Drift“ kommt bei allen Serotypen vor, ist aber am häufigsten bei Typ A. Sie ist das Resultat einer Selektion von mutanten Stämmen infolge verbesserter Immunabwehrmechanismen der Wirtsorganismen. Größere Veränderungen des HA und der NA (Antigenic Shift) führen zu neuen Influenzasubtypen. Sie werden ausschließlich beim Serotyp A beobachtet. Bei dieser (seltenen) erheblichen Änderung der viralen Antigenität fehlen einem großen Teil der Bevölkerung die zur Immunabwehr erforderlichen Antikörper. Hohe Infektions- sowie Komplikationsraten sind eine nachvollziehbare Folge und erklären die periodisch auftretenden Epidemien und weltweiten Pandemien der Grippeinfektion (insgesamt vier im 20. Jahrhundert)[115, 171, 204, 218]. „Antigenic Drift“ kann entstehen, wenn ein seit langem nicht mehr zirkulierender Stamm erneut auftritt oder wenn Influenzavakzine und zirkulierende Stämme eine schlechte Übereinstimmung aufweisen. In der Regel wird dieses Phänomen jedoch beobachtet, wenn zwei verschiedene Influenzastämme von verschiedenen Spezies (z.B. Vögel und Menschen) gemeinsam Wirte einer dritten Spezies, i.d.R. Schweine infizieren. Das Schwein dient dabei als Mischgefäß für das virale Genom. Das neue Virus kann neue Arten von Oberflächenproteinen hervorbringen, die vom menschlichen Immunsystem nicht erkannt werden und die deshalb mit einer erheblichen Pathogenität für den Menschen einhergehen können.[171]

Das wiederholte Auftreten des aggressiven Influenza A / Hong Kong / 156 / 97 (H5N1), bei dem Influenzastämme von Menschen und Vögeln in Schweinen neu kombiniert wurden, weist auf die Bedeutung des „Antigenic Drift“ und die Notwendigkeit einer konsequenten Influenzasurveillance sowie die Notwendigkeit effektiver Therapeutika und Impfstoffe gegen Influenzaviren hin.[171, 181]

Die WHO hat 1947 ein internationales Netzwerk von Laboratorien etabliert, um die Verbreitung von Influenza und das Auftreten neuer Stämme zu überwachen. Mittlerweile sind diesem Netzwerk vier internationale Collaborative Centers in Atlanta, London, Melbourne, Japan und 110 nationale Zentren aus 83 Ländern angeschlossen. Diese Einrichtungen haben sich als internationales Surveillance-system mit dem Ziel zusammengeschlossen, rechtzeitig neue Subtypen der Influenza A mit der Fähigkeit zur Initiierung einer Pandemie und neue Stämme mit unterschiedlicher Antigenität, die eine Anpassung der Impfstoffe erforderlich machen, zu identifizieren. Neben das WHO-Netzwerk treten regionale Surveillance-Einrichtungen in Europa, wie das European Influenza Surveillance System (EISS) und EuroGrog sowie nationale Influenza-Referenzzentren (NIRC), die lokale Surveillance-systeme zur Überwachung von Influenzaaktivitäten über das ganze Jahr aufgebaut haben und ihre Daten an die WHO Collaborative Centers übermitteln[227]. In Deutschland erfolgt die Bewertung der Influenza-Aktivität durch die Arbeitsgemeinschaft Influenza (AGI) in Kooperation mit dem RKI, dem Deutschen Grünen Kreuz (DGK) und dem Nationalen Referenzzentrum für Influenza am RKI in Berlin und am Niedersächsischen Landesgesundheitsamt in Hannover. Etwa 600 Sentinelpraxen berichten von Oktober bis April eines Jahres wöchentlich anhand eines Fragebogens über die beobachteten akuten respiratorischen Erkrankungen. Zusätzliche Daten werden von Laboratorien und Arztpraxen geliefert. Die Firma Roche hat 2002 ein Frühwarnsystem zur regionalen Influenzaaktivität zur Information der niedergelassenen Ärzte etabliert. Gemäß dem Infektionsschutzgesetz vom 1. Januar 2001 ist der Nachweis von Influenzaviren, einschließlich positiver Schnelltests meldepflichtig.

Komplikationen der Influenzainfektion

Typische Komplikationen der Influenza umfassen Bronchitiden, virale bzw. bakteriell superinfizierte Pneumonien, Verschlechterung einer bestehenden kardiopulmonalen Erkrankung sowie bei Kindern Fieberkrämpfe und Otitis media. Seltenere Komplikationen sind eine influenzabedingte Enzephalopathie bzw. Enzephalitis, transverse Myelitis, Myositis, Guillain-Barré-Syndrom (GBS), Nierenversagen und das Auftreten eines Toxic-Shock-Syndroms.[57]

Das Auftreten einer Otitis media wurde in bis zu 67 % aller mit Influenza A infizierten ein- bis dreijährigen Kinder gefunden [102]. Die akute Bronchitis als zweithäufigste ambulante kindliche Komplikation ist sehr variabel. 12 % (9 / 76), die aufgrund einer Infektion mit Influenza A / Hong Kong hospitalisiert worden waren, zeigten laut Beobachtungen von Brocklebank und seinen Koautoren Zeichen einer akuten Bronchitis.[37] Das Auftreten einer Laryngotracheobronchitis (Croup) fand sich bei 5 % bis 15 % aller hospitalisierten Kinder.[37, 179, 219] Röntgenologisch wurde eine Pneumonie bei 5,1 % von symptomatischen Kindern mit asiatischer Influenza nachgewiesen.[185] Fieberkrämpfe sind eine häufige Komplikation bei hospitalisierten Kindern unter fünf Jahren und wurden in mehreren Studien in bis zu 20 % (und darüber) aller Fälle diagnostiziert.[37, 179, 219] Ein deutlicher Abfall des forcierten exspiratorischen Volumens in einer Sekunde (FEV1) und Verschlechterungen einer Asthmaerkrankung wurden wiederholt beschrieben[79, 192]. Auch die Verschlechterung des Zustands von Kindern mit zystischer Fibrose wurden einer Infektion mit Influenza angelastet (u.a.[53]). In den 70er Jahren wurde bei Kindern, die während einer Influenzainfektion Salizylate eingenommen hatten, über das Auftreten eines Reye-Syndroms, das mit Enzephalopathie und einer Leberverfettung einhergeht, berichtet.[220] Die Mortalität bei hospitalisierten Kindern mit nachgewiesener Influenza lag in den bereits zitierten Studien unter 4 %.[37, 179, 219]

Bei Erwachsenen ist die akute Bronchitis mit ca. 20% die häufigste respiratorische Komplikation der Influenza im unteren Respirationstrakt.[51, 78, 127, 140] Eine bereits bestehende COPD kann durch die Influenzainfektion verschlechtert werden. Das Auftreten von Pneumonien infolge einer Infektion mit Influenza ist eine variable Komplikation, die in verschiedenen Studien in 5 % bis 38 % aller Fälle mit Influenza A diagnostiziert wurde.[78, 127, 140] Verschlechterungen einer bestehenden kardiovaskulären Erkrankung sind eine häufige Todesursache nach Infektion mit Influenza. Veränderungen im Elektrodardiogramm (EKG), Tachy- oder Bradykardien sowie Extrasystolen werden regelmäßig nach einer Influenzainfektion beobachtet und können über Monate bzw. Jahre persistieren.[232] Eine Myo- oder Perikarditis findet sich häufig im Zuge der Infektion. Letztere sind jedoch oft asymptomatisch und führen nicht zu schwerwiegenden kardialen Komplikationen.[121, 227] Tödliche kardiale Komplikationen umfassen das Auftreten von Arrhythmien, Kammerflimmern bzw. Herzversagen.

Patienten mit Diabetes mellitus und einer Influenzainfektion haben ein erhöhtes Risiko für tödlich verlaufende Pneumonien[159, 177]. Das Risiko, an einer Influenza zu versterben, ist nach Schätzungen,

die auf Daten aus einer großen US-amerikanischen HMO beruhten, um das vierfache gegenüber Patienten mit ausschließlich einer kardiovaskulären Erkrankung erhöht, wenn ein Diabetes hinzutritt.[16]

Schwangere scheinen ein erhöhtes Risiko für schwere pulmonale Komplikationen, v.a. während des zweiten und dritten Trimesters zu haben, doch ist das absolute Risiko von Schwangeren, eine Komplikation zu erleiden, offensichtlich gering.[227] Das Risiko von Fehlbildungen für den Fötus ist diskutiert worden, doch konnten spezifische Fehlbildungen nicht eindeutig mit einer Influenzainfektion in Verbindung gebracht werden.[111] Das Risiko für eine spätere Leukämie des Kindes bzw. die Entwicklung einer schizophrenen Erkrankung wurde in mehreren Publikationen erörtert, jedoch waren die Ergebnisse dieser Studien nicht eindeutig. Ein möglicher Effekt von Influenza auf das spätere Auftreten dieser Erkrankungen ist, wenn real, als gering zu bewerten.[167, 227]

Immunkompromittierte Patienten (z.B. Transplantatempfänger oder Personen mit malignen Erkrankungen) tragen durch ihre höhere Suszeptibilität für Infektionen ein besonders hohes Risiko für schwere Verläufe und fatale Komplikationen der Influenza.[167] Ergebnisse zu Patienten mit HIV sind dagegen uneinheitlich. Aus bronchoalveolaren Lavagen von Patienten mit AIDS konnten keine Influenzaviren isoliert werden.[52, 148] Eine retrospektive Kohorte von Frauen mit HIV-Infektion zeigte demgegenüber ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Hospitalisierungen während der Influenzasaison, und das Risiko für HIV-Patientinnen, aufgrund einer kardiovaskulären Komplikation hospitalisiert zu werden, war höher als das Risiko für Frauen mit anderen Risikoerkrankungen.[163] Vergleiche von pneumonie- und influenzabedingten zusätzlichen Todesfällen außerhalb und während der Influenzasaison zeigten für AIDS-Patienten ein Risiko zwischen 9,4 bis 17,4 / 10.000 gegenüber 0,09 bis 0,1 pro 10.000 Personen zwischen 25 und 54 bzw. 6,4 bis 7 pro 10.000 Personen ⩾ 65 Jahren.[136]

Personen in Institutionen wie Alten- und Pflegeheimen tragen ein hohes Risiko schwerer Infektionen. Sie sind älter, der Anteil von Personen mit chronischen Krankheiten ist hoch und das enge Zusammenleben der Einwohner ermöglicht die schnelle Verbreitung der Infektion. Schätzungen für die Influenzaepidemie 1989 bis 1990 in Leicestershire ergaben eine bevölkerungsbezogene Mortalität von ca. 7 / 100.000 unter den gesunden älteren Personen und 11,6 bzw. 23,1 / 100.000 für Personen mit Lungen- bzw. Herzerkrankungen. Die entsprechenden Raten für Personen in Pflegeeinrichtungen beliefen sich auf 343 / 100.000 Todesfälle für Personen mit einer Vorerkrankung, 499 / 100.000 für Patienten mit zwei Erkrankungen und 2.703 / 100.000 beim Vorliegen von drei Vorerkrankungen.[164] Mehr als die Hälfte aller Todesfälle während dieser Influenzasaison betraf Patienten in Wohneinrichtungen (bei einem Anteil von ca. 5 % der älteren Bevölkerung in England, die in vergleichbaren Einrichtungen leben).[6, 7]

Neuere Beobachtungen einer Kohorte von Kindern unter 15 Jahren über einen Zeitraum von insgesamt 19 Jahren zeigten während einer Influenzasaison hohe Hospitalisierungsraten für kardiopulmonale Erkrankungen v.a. in der Gruppe der Kinder unter einem Jahr (0 bis < 6 Monate: 104 / 10.000 und 6 Monate bis < zwölf Monate: 50 / 10.000).[162]

Der Verlauf einer Infektion wird somit vom Alter der Patienten, dem Immunstatus, Rauchstatus, Vorliegen chronischer Komorbiditäten (kardiopulmonaler Erkrankungen, Diabetes, COPD usw.) sowie dem Vorliegen einer Schwangerschaft bestimmt. In den USA wurde von einem Anstieg der Rate von Krankenhauseinweisungen infolge von influenzabedingten Komplikationen bei Kleinkindern bzw. Patienten über 65 Jahren sowie beim Vorliegen kardialer und bronchopulmonaler Erkrankungen berichtet.[81, 223] Die Hospitalisierungsraten von 93 / 100.000 Personen stiegen beim Vorliegen chronischer kardiovaskulärer oder pulmonaler Erkrankungen auf 197 / 100.000 und waren bei Patienten über 65 Jahren mit chronischen Komorbiditäten mit 875 / 100.000 am höchsten.[81] Bei Asthmatikern können eine Verschlechterung des „Peak Expiratory Flow“ (PEF) bzw. FEV1 sowie Exazerbationen der Grunderkrankung infolge einer influenzabedingten Grippe auftreten.[169]

Influenzabedingte Todesfälle können aus Pneumonien, bakteriellen Superinfektionen und der Exazerbation kardiopulmonaler Erkrankungen resultieren.[224] Fast 75 % aller lebensbedrohlichen bzw. tödlichen Influenza-Fälle zeigen Anzeichen einer bakteriell superinfizierten Pneumonie.[227] In den Influenzaepidemien 1995 und 1996 in Deutschland wurde die Zahl zusätzlicher Todesfälle auf 28.000 bis 30.000 Personen geschätzt.[233] Während der mittelschweren Epidemie 2002 / 2003 wurden ca. 12.000 bis 15.000 influenzabedingte zusätzliche Todesfälle gemeldet.[189] Obwohl die genaue Quantifizierung der Auswirkungen von Influenza auf das Gesundheitssystem aufgrund des gemeinsamen Auftretens mit anderen Erregern, der Schwierigkeit der Diagnose und unspezifischer Komplikationen,

die die Hauptdiagnose einer Influenzainfektion verschleiern können, schwierig ist, besteht Einigkeit, dass der H3N3-Subtyp der Influenza A einen schwereren Krankheitsverlauf mit mehr Krankenhauseinweisungen und Todesfällen verursacht als Influenza A H1 / N1 oder Influenza B.[76, 210, 211]

Vakzine

Die Impfung gegen Influenza A und B wird nach wie vor als die zentrale Maßnahme zur Prävention einer Influenzainfektion angesehen.[204]

Die zurzeit verwandten Impfstoffe bestehen aus mit Formaldehyd oder β-Propiolacton inaktivierten Viren, die auf Hühnerembryonen gezüchtet werden. Sie bestehen entweder aus ganzem Virus, Split- oder Spalt-Vakzinen oder gereinigten HA- oder NA-Antigen (Subunitvakzine).[171] Ganzkeimvakzinen enthalten inaktivierte Viruspartikel und wirken stärker immunogen als Subunit- oder Spaltvakzinen, die lediglich virale Proteine, jedoch keine viralen Lipide enthalten. Dafür treten unter Behandlung mit Ganzkeimimpfstoffe mehr Nebenwirkungen (vor allem Fieber) auf. Sie sind für Kinder nicht geeignet und derzeit auf dem deutschen Markt nicht zugelassen. Der Vollvirusimpfstoff erzielt jedoch eine höhere Ausbeute bei der Herstellung und eine bessere Immunogenität bei der Impfung. Probleme bei der Bereitstellung einer ausreichenden Zahl von Impfstoffen bereitet vor allem die Zeit bis zur Heranzüchtung neuer und auf den zirkulierenden Influenzastamm „passender" Vakzinen, die ausreichende Bereitstellung von Eiern fertiler Hühner und die Gefahr der Heranzüchtung neuer Virusvarianten durch Rekombination des viralen Genoms humanpathogener Stämme in den ebenfalls suszeptiblen Hühnerembryos.[227]

Spalt- und Subunitvakzinen rufen kaum Nebenwirkungen oder allergische Reaktionen hervor und werden als sicher bewertet.[171] Mit Ausnahme lokaler Reizungen bzw. Symptome in der Nähe der Einstichstelle konnten keine systemischen unerwünschten Wirkungen nach Impfung mit inaktivierten Viren festgestellt werden.[227] Kontrollierte klinische Studien haben die Sicherheit der bisher erhältlichen Vakzinen auch bei Asthmapatienten bestätigt.[44, 170, 208] Die Impfung kann bei Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen angewandt werden. Exazerbationen von Erkrankungen des rheumatoiden Formenkreises oder von Kollagenosen (z.B. rheumatoide Arthritis oder systemischer Lupus erythematosus) sind nicht eindeutig festgestellt worden. Der Impfstoff ist sicher für Patienten mit Nierenerkrankungen, für transplantierte Patienten und für Personen mit HIV-Infektion. Der in einigen Studien beobachtete geringfügige Anstieg des HIV-Titers nach Vakzinierung gegen Influenza war in allen Fällen transient und hatte keine klinischen Konsequenzen.[29, 32] In seltenen Fällen wurde über das Auftreten eines GBS nach Influenzaimpfung berichtet. Es wird davon ausgegangen, dass v. a. Personen mit der Vorgeschichte eines GBS von dieser unerwünschten Wirkung betroffen sind[131]. Eine neu entdeckte unerwünschte Wirkung, das okulorespiratorische Syndrom (ORS), trat 2000 / 201 in Kanada auf. Es ist charakterisiert durch eine beidseitige Rötung der Augen, Gesichtsödeme und respiratorische Symptome wie Giemen, Husten, Dyspnoe, Engegefühl in der Brust usw.[202] Nur wenige Fälle wurden außerhalb Kanadas beobachtet, und der genaue Pathomechanismus dieser Impfkomplikation bleibt ungeklärt.

Eine absolute Kontraindikation gegen eine Influenzavakzinierung ist lediglich eine bekannte anaphylaktische Hypersensitivität gegenüber Eiern. Relative Kontraindikationen sind eine hochfiebrige akute Erkrankung, eine bekannte Episode eines GBS, Alter unter sechs Monaten und eine Schwangerschaft im ersten Trimester. Inaktivierte Vakzinen interferieren nicht mit anderen Tot- oder Lebendimpfungen. Somit können auch Kinder ab dem sechsten Monat gegen Influenza parallel zu anderen Standardvakzinen geimpft werden[31].

Für Patienten, die unter dem Risiko von Influenzakomplikationen stehen, wird die jährliche Vakzinierung mit inaktivierten Viren empfohlen.[90, 190] Die Wirksamkeit eines Impfprogramms hängt nicht nur von der Übereinstimmung mit dem zirkulierenden Virenstamm, dem Alter des Patienten und dem Vorliegen chronischer Erkrankungen, sondern vor allem auch von der Compliance der Ärzte und Patienten gegenüber den Impfempfehlungen ab [88]. Bei guter Übereinstimmung zwischen Virenstamm und Vakzine entwickeln 70 % bis 90 % der gesunden Erwachsenen einen wirksamen Antikörpertiter gegen das zirkulierende Virus [88, 89]. Die Wirksamkeit des Impfschutzes gegen Komplikationen und Tod innerhalb der älteren Bevölkerung wird auf 50 % bis 60 % geschätzt [34]. Kinder erzielen mit 80 % Wirksamkeit den höchsten Schutz vor Influenza[227].

Für Personen mit einem erhöhten Risiko von Influenzakomplikationen (d.h. Personen über 60 Jahren, Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen mit chronischen Erkrankungen) und für Personen mit engem

Kontakt zu Hochrisikopatienten (wie z.B. Personal von Wohn- oder Pflegeheimen) wird daher die jährliche Vakzinierung mit inaktivierten Influenzastämmen empfohlen[90, 190]. In Deutschland wurde 2004 der Durchimpfungsgrad für die von der STIKO am RKI empfohlenen Zielgruppen auf 36,8 % geschätzt[190]. Der geschätzte Vakzinierungsgrad in den USA bei Personen über 65 Jahren liegt bei ca. 70 % und bei Personen mit COPD oder Asthma nur bei 34 %[45].

Entwicklung neuer Impfstoffe und Vakzinetechnologien

Zellkulturvakzinen werden zurzeit entwickelt. Sie haben den Vorteil, dass schneller größere Mengen von Vakzinen entwickelt werden könnten, ohne von der Verfügbarkeit Hühnerembryonen abzuhängen oder Gefahr zulaufen, dass das Virus neue antigene Eigenschaften ausbildet. Adjuvantien zu Subunitvakzinen, die Eigenschaften der Vakzine verbessern können, sind in einigen Studien erfolgreich getestet und auch lizenziert worden. Potentielle Adjuvantien enthalten Aluminiumhydroxid, Virosomen und MF59 (eine Öl-Wasser-Emulsion)[171]. Intranasal applizierte Lebendimpfstoffe ahmen eine natürliche Infektion nach und haben eine vergleichbare Wirksamkeit zu intramuskulären Impfstoffen gezeigt[63]. Attenuierte Lebendimpfstoffe können eine breitere immunologische Antwort und dauerhafteren Schutz vor Influenza bewirken als inaktivierte Impfstoffe. Subunitvakzinen aus rekombinanten HA- und NA-Antigenen sind an jungen Probanden mit guten Anfangserfolgen getestet worden. Weitere potentielle zukünftige Strategien sind die direkte Manipulation genetischer Produkte des Influenzavirus und die Entwicklung von DNA-Vakzinen[171].

5.1.2 Beschreibung der Technologie

Medikamentöse Therapie der Influenza

Zur Behandlung der Influenza sind verschiedene Substanzen zugelassen. Amantadin und Rimantadin wirken lediglich gegen den Influenza-Serotypus A. Sie blockieren den M2-Protein Ionenkanal in der Virenmatrix, der die für das das Uncoating der viralen RNA erforderliche Azidifizierung des Virus und somit die Replikation der viralen RNA in der Wirtszelle reguliert. In klinischen Studien wurde eine Reduktion der Dauer von Fieber um einen Tag bei Einnahme von 200 mg Amantadin / Tag innerhalb von 48 Stunden seit Symptombeginn im Vergleich zu Placebo beobachtet[231, 240]. Rimantadin zeigte in klinischen Studien eine ähnliche Wirksamkeit wie Amantadin. Insgesamt liegen jedoch weniger Untersuchungen vor, und die Vergleichbarkeit zu den Studien mit Amantadin wird durch unterschiedliche Studiendesigns erschwert[97, 243].

Bei Kindern waren die Ergebnisse uneinheitlich. Einige Studien zeigten vergleichbare Resultate wie bei Erwachsenen, während andere keinen zusätzlichen Nutzen im Vergleich zur symptomatischen Influenzabehandlung mit Paracetamol feststellten. Bisher konnte ein Vorteil der M2-Inhibitoren bei der Verminderung von grippeassoziierten Komplikationen in keiner Studie festgestellt werden[68]. Die Anwendbarkeit von Amantadin bei Grippeerkrankungen ist zudem aufgrund hoher Resistenzentwicklung sowie zentralnervöser und gastrointestinaler UW limitiert[9].

Rimantadin zeigt Kreuzresistenzen mit Amantadin, jedoch ein weniger schwerwiegendes Nebenwirkungsprofil[9, 91, 149]. Es ist auf dem deutschen Markt nicht zugelassen.

Zur Behandlung einer Influenzainfektion wurde mit den NI eine neue Klasse von Medikamenten gegen Influenza entwickelt. Im Gegensatz zu Amantadin und Rimantadin ist diese Substanzklasse sowohl gegen Influenza Serotyp A als auch Serotyp B wirksam. NA-Inhibitoren wirken auf die zweite antigene Hauptkomponente des Influenzavirus und unterbinden somit eine Reihe von Funktionen, die für den Lebenszyklus des Virus und seine Verbreitung erforderlich sind. Die virale NA spaltet die glykosidale Bindung des Virus an die sialsäurehaltigen Rezeptoren der Wirtszellmembran. Durch die Hemmung dieser Funktionen wird einerseits die Freisetzung von Virionen aus infizierten Wirtszellen, anderseits die Neuinfektion gesunder Zellen verhindert. Ein weiterer Effekt der NA ist es, die Verklumpung der Virionen zu verhindern. Verklumpte Virionen können nicht mehr als unabhängige Infektionseinheiten agieren, was ihre Infektiosität weiter beschränkt. Eine Hemmung des Enzyms in der Frühphase der Virenreplikation führt also zu einer Unterbrechung der Ausbreitung des Erregers im Organismus sowie der Verhinderung einer weiteren Infektion gesunder Zellen und ermöglicht dem Immunsystem genug Zeit, das Virus zu bekämpfen[75, 218, 227].

Zwei Vertreter dieser Substanzklasse, Zanamivir (Relenza™) und Oseltamivir (Tamiflu®), repräsentieren die zweite und dritte Generation dieser Wirkstoffklasse[182]. Sie sind seit 1999 bzw. 2002

für den deutschen Markt zur Behandlung der Influenza zugelassen; Zanamivir für Patienten ab zwölf Jahren sowie Oseltamivir für Erwachsene und Kinder ab einem Jahr. Oseltamivir ist zudem für die Prophylaxe der Influenza bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 13 Jahren lizenziert. Ein dritter, oral verfügbarer NI, RWJ-270201 (Peramivir), wurde in klinischen Studien von der Firma Biocryst getestet[113]. In Phase-I- und -II Studien an Freiwilligen, die experimentell mit Influenza infiziert wurden, kam es unter Behandlung mit RWJ-270201 zu einer Reduktion des Virustiters von Influenza-A- und Influenza-B-Stämmen[18]. Vorläufige Ergebnisse einer Phase-III-Studie, die keine signifikanten Effekte auf Influenzasymptome feststellen konnte, führten 2002 jedoch dazu, dass die weitere klinische Prüfung des Wirkstoffs ausgesetzt wurde[21].

Adamantane und NI wirken nur in der frühen Phase der Influenzainfektion, d.h. hauptsächlich während der ersten 36 bis 48 Stunden nach Symptombeginn, bevor die Replikation und die Ausbreitung des Virus erfolgen. Keine der beiden Substanzklassen ist auch gegen andere virale Infektionen des Respirationstrakts wirksam[75, 227].

Chemoprophylaxe der Influenza

Die Chemoprophylaxe der Influenza wird nicht als Ersatz für eine Vakzinierung gegen Influenza angesehen, kann in bestimmten Situationen jedoch eine sinnvolle Ergänzung zur Impfung sein. Amantadin ist in Deutschland zur Chemoprophylaxe der Influenza A zugelassen. Es war bis zu 90 % bei der Prävention der Influenza A wirksam[62]. Da Amantadin keinen Einfluss auf die Antikörperantwort nach einer Impfung hat, kann es in Ergänzung zur Vakzine angewandt werden. Bei der PEP in Pflegeheimen hat Amantadin effektiv eine weitere Ausbreitung eines Grippeausbruchs gehemmt[225].

Von den NI ist nur Oseltamivir für die Prophylaxe der Influenza zugelassen. Die Wirksamkeit von Oseltamivir in der saisonalen Prophylaxe der Influenza A und B wurde zunächst in klinischen kontrollierten Studien mit experimenteller Infektion nachgewiesen. Oseltamivir zeigte sich in diesen Studien sowohl bei Einnahme vor, als auch nach einer Infektion im Labor als effektiv gegenüber Placebo[96, 100]. In einer kontrollierten klinischen Studie (doppeltblind, randomisiert) an Patienten mit natürlich erworbener Infektion war Oseltamivir gegenüber Placebo bei der Verhinderung einer Infektion zu 74 % effektiv. In einem Studienzentrum mit hoher Influenzaprävalenz lag die prophylaktische Wirksamkeit sogar bei 82 %[92]. In einer weiteren doppeltblinden RCT an einer älteren in Seniorenwohnheimen wohnhaften Population zeigte Oseltamivir gegenüber Placebo eine 92-prozentige Reduktion neuer Influenzainfektionen (0,4 % vs. 4,4 %). Bei den gegen Influenza geimpften Personen war die prophylaktische Wirksamkeit mit 91 % vergleichbar hoch (0,5 % vs. 5 %) [184]. In Kanada hatten Einwohner von Pflegeheimen im Vergleich zu Personen ohne medikamentöse Prophylaxe bzw. Prophylaxe mit Amantadin in einer Fallserie eine statistisch niedrigere Wahrscheinlichkeit, Antibiotika einnehmen zu müssen, hospitalisiert zu werden bzw. zu sterben[27]. Die Chemoprophylaxe mit Oseltamivir war auch in einem pädiatrischen Krebszentrum in Hong Kong (Median Alter 14,3 Jahre) während der Influenzasaison 2001 erfolgreich. Nach Gabe von 75 mg Oseltamivir an 32 immunkompromittierte Patienten mit Chemotherapie oder Knochenmarkstransplantation konnte kein Fall von Influenza beobachtet werden[49].

Obwohl Zanamivir in Deutschland und anderen europäischen Ländern nicht zur Chemoprophylaxe zugelassen ist, weisen mehrere Studien auf seine Wirksamkeit in der Prävention einer Influenzainfektion hin. Intranasal appliziertes Zanamivir reduzierte die Freisetzung von Virionen aus infizierten Zellen nach experimenteller Infektion[41, 99]. In einer doppeltblinden RCT verhinderte Zanamivir im Vergleich zu Placebo zu 67 % (2 % vs. 6 %) den Ausbruch einer im Labor festgestellten Influenza und mit einer Wirksamkeit von 84 % den Ausbruch einer Influenza mit Fieber (< 1 % vs. 3 %)[156]. In einer zweiten kontrollierten Studie wurde die Effektivität der Zanamivirprophylaxe in Pflegeheimen über drei Influenzasaisons im Vergleich zu einer Standardbehandlung (Rimantadin bei einem Ausbruch von Influenza A in der Gemeinde bzw. Placebo bei einem Ausbruch von Influenza B) gemessen. Zanamivir war in der „Intention-To-Treat“ (ITT)-Population zu 61 % (2,9 % vs. 7,4 %) wirksam gegen eine Infektion mit Influenza[83]. In einer nicht-randomisierten Studie in einer Rehabilitationsklinik war Zanamivir im Vergleich mit zeitgleichen bzw. historischen Kontrollen zu 82 % bzw. 91 % effektiv bei der Prävention einer Infektion mit Influenza A und B[100, 105].

Die möglichen Indikationen für eine Influenzachemoprophylaxe werden vom Center for Disease Control (CDC) genannt[29]:

- Hochrisikopatienten, die erstmals nach Beginn eines Influenzaausbruchs geimpft werden.

- Kinder unter neun Jahren, die vor einem Grippeausbruch erstmals geimpft wurden.
- Pflegepersonal, das nicht geimpft wurde / werden kann.
- Ältere Personen, die gegenüber Influenza exponiert waren (unabhängig von ihrem Impfstatus).
- Personen mit eingeschränkter Immunabwehr.

Pharmakokinetik

Amantadin und Rimantadin, das α-Methyl-Derivat von Amantadin, haben eine gute orale Bioverfügbarkeit zwischen 62 % und 93 % in der jungen sowie 53 % bis 100 % in der älteren Bevölkerung[9]. Die Verteilung der beiden Mittel erfolgt in den einzelnen Körperkompartimenten unterschiedlich. Obwohl Rimantadin niedrigere Plasmakonzentrationen als Amantadin erzielt, ist seine Konzentration in respiratorischem Sekret vergleichbar hoch[227]. Amantadin wird nach einer Halbwertszeit (HWZ) von zwölf bis 18 Stunden unmetabolisiert fast vollständig mit dem Urin ausgeschieden, während Rimantadin zunächst zu ca. 65 % in der Leber metabolisiert wird, bevor es über die Nieren ausgeschieden wird (HWZ: 24 bis 36 Stunden). Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion muss daher besonders darauf geachtet werden, die Dosierung von Amantadin zu reduzieren[91].

Aufgrund seiner schlechten oralen Bioverfügbarkeit (ca. 2 %) muss Zanamivir inhaliert werden. Es wirkt somit topisch am Ort des Vireneintritts im Respirationstrakt. Die Inhalation erfolgt in Pulverform mit Hilfe eines Inhalationsgeräts (Diskhaler), dessen korrekte Handhabung eine gewisse Geschicklichkeit verlangt. Seine Nutzung kann deshalb sehr alten bzw. sehr jungen Patienten Probleme bereiten. Die Menge an Arzneimittel, die im Respirationstrakt ankommt, hängt im Wesentlichen von der Inhalationstiefe ab. Je nach Handhabung gelangen 10 % bis 20 % des inhalierten Zanamivirs in die Bronchien, während der Rest des Arzneimittels im Oropharynx verbleibt. Hohe Zanamivirkonzentrationen werden in Trachea und Bronchien gefunden. Im Sputum findet sich der Wirkstoff in Dosen, die weit über den zur Inhibition der NA erforderlichen Konzentrationen liegen, und ist bis über 24 Stunden nach Inhalation nachweisbar. Nach intranasaler Inhalation kann Zanamivir in intranasalen Lavagen über zwei bis sieben Tage nachgewiesen werden. Zanamivir erreicht nur niedrige Plasmakonzentrationen, die mit einer Plasma-HWZ von drei bis fünf Stunden renal ausgeschieden werden. 10 % bis 20 % des Stoffs werden unmetabolisiert über die Nieren ausgeschieden. Nicht absorbiertes Zanamivir gelangt in den Fäzes[71, 85, 146].

Zanamivir zeigte in klinischen Laborstudien keine unerwünschten Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten. In menschlichen Leberzellkulturen wurden keine Auswirkungen auf die Cytochrom P-450 Aktivität festgestellt. Die Wirkung von Zanamivir war in Kombination mit Amantadin bzw. Rimantadin jedoch additiv bis synergistisch. Andere Medikamente, die während einer Influenzainfektion eingenommen werden können, wie z.B. Schmerz-, Fiebermittel, Antibiotika etc., zeigten keine inhibitorische Wirkung auf die antiviralen Eigenschaften von Zanamivir[60].

Oseltamivir hat demgegenüber eine hohe orale Bioverfügbarkeit von über 80 %. Nach Aufnahme als Kapsel oder Suspension wird das Prodrug Oseltamivir-Phosphat durch Leberesterasen in den eigentlichen Wirkstoff Oseltamivir-Carboxylat (GS4071) umgewandelt. Die orale Bioverfügbarkeit von GS4071 liegt lediglich bei 5 %. Der aktive Metabolit kann bereits nach 30 Minuten im Plasma nachgewiesen werden. Er erreicht das respiratorische Epithel, die Nebenhöhlen und das Mittelohr. Die Ausscheidung von Oseltamivir-Carboxylat erfolgt durch Filtration und tubuläre Sekretion mit einer HWZ von sechs bis zehn Stunden über die Niere. Bei stark eingeschränkter Nierenfunktion ist die HWZ jedoch verlängert[145, 146, 227], was durch eine Dosisanpassung bei Patienten mit Nierenerkrankungen berücksichtigt werden sollte.

Arzneimittelinteraktionen von Oseltamivir waren aufgrund seiner Spezifität für die NA von Influenza A und B auf eine kompetitive Hemmung der renalen Clearance anderer Stoffe, die ebenfalls tubulär sezerniert werden, beschränkt. Probenicid, als ein bekannter Inhibitor der tubulären Sekretion von Penicillin, blockierte die Ausscheidung von Oseltamivir und führte zu einem zweifachen Anstieg der systemischen Exposition gegenüber GS4071 (Area Under Curve, AUC). Die klinische Bedeutung dieser Arzneimittelinteraktion ist noch nicht geklärt. Bei der gemeinsamen Gabe von Amoxicillin und Paracetamol änderten die Pharmakokinetik von Oseltamivir oder GS4071 nicht. Ein Einfluss auf die metabolische Aktivität von Cytochrom P-450 Enzymen (und daraus resultierender Änderung der

Pharmakokinetik von Oseltamivir) konnte nach gemeinsamer Gabe mit Cimetidin nicht festgestellt werden[67, 85].

Unerwünschte Wirkungen

Die häufigsten unerwünschten Wirkungen, die bei Behandlung mit Amantadin auftreten, sind zentralnervöser Natur und waren im Rahmen klinischer Studien der häufigste Grund für das Abbrechen der Therapie. Die Effekte von Rimantadin auf das zentrale Nervensystem (ZNS) sind offensichtlich weniger stark ausgeprägt. In einer Studie an 450 freiwilligen Probanden zwischen 18 und 45 Jahren waren die Abbruchquoten bei der Behandlung mit Amantadin doppelt so hoch wie für Teilnehmer, die mit Rimantadin bzw. Placebo behandelt wurden (22 % vs. 11 % vs. 10 %)[66]. Weniger gravierende neurologische Symptome umfassen Schlaflosigkeit, Konzentrationsschwierigkeiten, Nervosität, Schwindel und Kopfschmerzen. Weitere Nebenwirkungen sind gastrointestinaler Natur (Appetitlosigkeit, Übelkeit, Erbrechen, Verstopfung, trockener Mund) und Harnverhalt[9, 66, 91, 149]. Rimantadin zeigt ein vergleichbar ungünstiges Profil gastrointestinaler Nebenwirkungen.

Die Inzidenz von UW in der älteren Bevölkerung war in verschiedenen Studien besonders stark erhöht. Einwohner eines Altenheims (Altersdurchschnitt 88 Jahre) mit einer um 100 mg reduzierten Tagesdosis zeigten ein verstärktes Auftreten einer Vielzahl neurologischer UW wie Halluzinationen, Angst, Schwäche, Fallsucht, Schwindel, Ataxie, Verwirrung, Psychosen, Depression, Müdigkeit usw. Insgesamt 41 % aller Einwohner hatten eine oder mehrere Nebenwirkungen nach der Therapie mit Amantadin[215]. In weiteren Studien konnte ein vergleichbares Nebenwirkungsprofil bei der Behandlung von älteren Personen mit Amantadin beobachtet werden.[12, 61] Insgesamt wird die Abbruchquote bei der Influenzaprophylaxe mit Amantadin aufgrund von Nebenwirkungen mit ca. 12,5 % angegeben[69, 124, 183]. Bei Kindern zeigte das Medikament dagegen ein günstiges Nebenwirkungsprofil[73].

In kontrollierten klinischen Studien waren unerwünschte Wirkungen unter der Behandlung mit Zanamivir i.d.R. mild und vorübergehend und traten mit gleicher Häufigkeit wie in der Placebogruppe auf. Die meisten der beobachteten UW waren darüber hinaus vereinbar mit den Symptomen einer influenzaartigen Erkrankung. Nebenwirkungen führten i.d.R. nicht zum Absetzen der Studienmedikation. Das zur Inhalation erforderliche Bindemittel (Laktose) wird auch bei Patienten mit Laktasedefizienz als nebenwirkungsfrei angesehen[87].

Die häufigste Komplikation nach einer Behandlung mit Zanamivir waren Kopfschmerzen (4 % Zanamivir vs. 3 % Placebo) und wurden an einem Kollektiv von über 3.800 Patienten beobachtet. Bei der Gabe von Zanamivir zur Chemoprophylaxe betrug die Häufigkeit von Kopfschmerzen in beiden Gruppen 6 %[77]. Die Compliance mit der Medikamenteneinnahme lag in allen klinischen Studien bei über 90 %.

Als klinisch bedeutsame UW von Zanamivir können vorübergehendes Giemen und eine verminderte Lungenfunktion bei Patienten mit hyperreagiblen Luftwegen angesehen werden[85]. In Einzelfällen wurde unter der Inhalation von Zanamivir sogar über das Auftreten von respiratorischem Distress und Hypoxie bei Patienten mit und ohne Asthma bzw. COPD berichtet[227, 239]. Eine doppeltblinde RCT bei Patienten mit mildem bzw. moderatem Asthma, die Zanamivir inhalierten, zeigte im Verlauf der Behandlung keinen Unterschied in der Lungenfunktion gegenüber Placebo[43]. Eine zweite kontrollierte Studie zur Behandlung der Influenza mit Zanamivir bei Asthmatikern und Patienten mit COPD zeigte ebenfalls eine gute Verträglichkeit des Medikaments ohne Auswirkungen auf die Lungen-funktion[161]. Dennoch wird Zanamivir generell nicht für Patienten mit Erkrankungen der oberen Atemwege empfohlen, da bisher keine Reduktion von Exzerbationen von Asthma oder COPD unter Zanamivir beobachtet wurde.

Auch für Oseltamivir wurden vorwiegend leichte und vorübergehende UW beschrieben, die sich in der Placebo- und der Verumgruppe nicht signifikant unterschieden. Unter Oseltamivir 75 mg pro Tag kam es jedoch unter Oseltamivir mit einer Häufigkeit von < 10 % zu einem Anstieg gastrointestinaler Nebenwirkungen (hauptsächlich Übelkeit und Erbrechen). Die gastrointestinalen Wirkungen traten jedoch nur während der ersten zwei Tage der Behandlung auf und waren überwiegend mild[145]. In einer Studie mit experimentell durchgeführter Influenza konnte ihr Auftreten bei Einnahme des Medikaments mit dem Essen von 31 % auf 7 % gesenkt werden[100]. Die Abbruchquote aufgrund von UW war in klinischen Studien niedrig (< 4 %) und vergleichbar hoch in der Verum- und der Placebogruppe [145].

Resistenzen

Im Vergleich zu den Adamantanen[95] werden gegenüber Neuraminidaseinhibitoren resistente Viren nur selten beobachtet[112]. Resistenz gegenüber Amantadin wird durch eine Punktmutation im M2-Matrixprotein bewirkt[227]. Die Mehrzahl der NI-resistenten Viren hat eine Mutation im HA, die i.d.R. einer Mutation der NA vorangeht. Meistens finden sich Mutationen in der Nähe der Bindungsstelle für Sialsäure, was auf eine verminderte Affinität des HA zum zellulären Rezeptor hindeutet. Diese Eigenschaft reduziert zwar die Bindung von Viren an die Wirtszelle, erleichtert allerdings auch die Freisetzung des Virus aus der Zelle, ohne in hohem Maße auf die NA angewiesen zu sein, die die Bindung der zellmembranständigen Sialsäuren zum HA spaltet und damit eine Freisetzung der Viruspartikel ermöglicht[85]. Ein zweiter Mechanismus der Resistenzentwicklung betrifft Änderungen in der Aminosäurensequenz der NA. Im Rahmen klinischer Studien wurden NI-resistente Influenza-A-Stämme bisher nur in vitro isoliert[237] und konnten auf Zellkulturen erfolgreich repliziert werden. Sie zeigten jedoch im Tiermodell eine verminderte Virulenz, so dass ihre Bedeutung für die Behandlung der Influenza beim Menschen ungeklärt bleibt[147].

In den klinischen Studien beeinflusste das Auftreten dieser resistenten Viren den klinischen Verlauf der Infektion nicht und war darüber hinaus transient, da nach einem Tag keine Resistenzen gegenüber NI mehr nachgewiesen werden konnten[237]. Nach längerer Gabe von Zanamivir an einen knochenmarkstransplantierten Jungen konnte ein gegen Influenza B resistenter Stamm isoliert werden[86].

Influenza-Surveillance-Programme fanden bisher keine neuen Resistenzen nach der Behandlung mit NI[125]. Eine aktuelle Studie aus Japan berichtete jedoch über das Vorliegen von NI-resistenten Viren bei 9 / 50 Kindern, die mit Oseltamivir behandelt worden waren. Lediglich sechs dieser Mutationen waren bereits zuvor in In-vitro-Studien beobachtet worden[126]. Die Infektiosität und Übertragbarkeit dieser mutanten Viren ist allerdings noch unklar[158].

Leitlinien

Nur wenige Länder haben nationale Leitlinien für den Gebrauch antiviraler Arzneimittel zur Behandlung der Influenza herausgegeben. Die Leitlinien aus Großbritannien stammen vom National Institute for Clinical Excellence (NICE)[165, 166]. NICE empfiehlt die Behandlung mit Zanamivir und Oseltamivir für Hochrisikopatienten, also Personen über 65 Jahre, Immunkompromittierte, Patienten mit Diabetes mellitus und Personen mit chronischen respiratorischen, kardiovaskulären oder renalen Erkrankungen, wenn Influenza in der Gemeinde zirkuliert und die Behandlung innerhalb von 48 Stunden nach Symptombeginn begonnen wird. Zanamivir wird zudem zur Behandlung von Kindern über zwölf Jahren mit erhöhtem Risiko für Influenzakomplikationen empfohlen. Oseltamivir wird als geeignet für Kinder unter einem Jahr angesehen, wenn ein entsprechendes Risikoprofil vorliegt. Die Anwendung von NI bei ansonsten gesunden Kindern und Erwachsenen wird dagegen nicht befürwortet. Ebenso wird eine Empfehlung zur PEP mit Oseltamivir nur für Risikopatienten ab 13 Jahren mit ungenügendem Impfschutz sowie Risikopatienten in Pflegeheimen unabhängig vom Impfstatus gegeben. Oseltamivir zur saisonalen Prophylaxe wird nicht empfohlen. NICE gibt auch keine Empfehlung für die therapeutische oder prophylaktische Einnahme von Amantadin ab.

In Kanada beurteilte das Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment (CCOHTA) die Kosteneffektivität von Zanamivir bei Hochrisikopatienten als nicht schlüssig und gab deshalb keine Empfehlung für eine Behandlung mit diesem Arzneimittel. Für die Anwendung von Oseltamivir wurde ebenfalls kein positives Votum abgegeben[28, 108].

Auch ein schwedisches Konsenspapier gibt keine generellen Empfehlungen für NI ab. Die Autoren stellen jedoch eine Gabe von NI auf individueller Basis und bei schweren Infektionsverläufen anheim[228].

Ein aktuelles deutsches Konsenspapier empfiehlt NI v.a. für die Behandlung von Risikopatienten (ältere Personen, Personen mit Grundleiden, immunkompromittierte Patienten) und für immunkompetente Personen mit Kontakt zu Risikopatienten. Die Behandlung von Kindern oder Erwachsenen wird nur bei Vorliegen von Fieber und zurückliegendem Symptombeginn von weniger als zwei Tagen empfohlen (Zanamivir ab einem Alter von zwölf Jahren und Oseltamivir ab einem Jahr)[241]. Amantadin wird aufgrund seines eingeschränkten Wirkungsspektrums prinzipiell als ungeeignete Alternative bewertet.

Das US-amerikanische Advisory Committee on Immunization Pratices (ACIP) am CDC empfiehlt die Chemoprophylaxe mit NI für alle Risikopatienten als potentielle Ergänzung zur jährlichen Impfung. Risikopatienten, die nach Beginn eines Influenzaausbruchs, und Kinder unter neun Jahren, die zum ersten Mal geimpft werden, sollten laut ACIP bis zur Entwicklung einer Influenzaimmunität mit NI behandelt werden. Die NI-Prophylaxe wird zudem bei unwirksamer oder kontraindizierter Vakzine, zur Kontrolle eines Influenzaausbruchs in Wohn- und Pflegeheimen und für ansonsten gesunde Personen, die Kontakt zu Risikopatienten haben, empfohlen[4]. Bezüglich der Therapie mit NI enthalten sich sowohl das ACIP als auch die American Lung Association einer konkreten Stellungnahme für bzw. gegen die Vergabe von NI[8, 30].

5.1.3 Sozioökonomischer Hintergrund

Auch wenn die Influenza häufig als eine vergleichsweise unproblematische und sich selbst limitierende Erkrankung angesehen wird, verlangt ihre hohe sozioökonomische Bedeutung die besondere Aufmerksamkeit der politischen Entscheidungsträger.

In der Influenzasaison 2003 / 2004 erfolgten in Deutschland etwa 1,1 bis 1,4 Millionen Arztkonsultationen aufgrund typischer Influenzasymptomatik. Damit war diese Influenzasaison noch deutlich schwächer als die Saison 2002 / 2003 mit etwa 4,5 bis 5 Millionen geschätzten Influenza assoziierten Konsultationen. Aus den Arztbesuchen in der Saison 2003 / 2004 resultierten zwischen 600.000 und 1 Million Arbeitsunfähigkeiten und 14.000 bis 17.000 Krankenhauseinweisungen[5].

Von der Morbidität besonders betroffen waren in dieser Saison Säuglinge und Kleinkinder mit einem hochgerechneten Anteil von mehr als 600.000 der Influenza assoziierten Arztbesuche und mehr als 9.000 der damit verbundenen Krankenhauseinweisungen[5].

Die Daten zur Influenza assoziierten Mortalität liegen für die Wintersaison 2003 / 2004 noch nicht vor. Während einer üblichen Influenzawelle ist in Deutschland mit 5.000 bis 8.000 zusätzlichen Todesfällen zu rechnen. Innerhalb einer besonders starken Influenzasaison wie z.B. 1995 / 1996 wird diese Zahl deutlich überschritten und kann auf über 20.000 Todesfälle ansteigen[5].

Die mit diesen Zahlen verbundenen volkswirtschaftlichen Kosten werden in einer Studie von Szucs et al.[222] bezogen auf das Kalenderjahr 1996 analysiert. Diese Publikation ist die bislang einzige aktuelle Krankheitskostenstudie der Influenza speziell für Deutschland, die in der Literaturrecherche identifiziert werden konnte.

Es werden sowohl die direkten als auch die indirekten Kosten der Influenza berechnet. Die direkten Kosten bestehen aus den Kosten der Arztbehandlung, der medikamentösen Therapie, des Krankenhausaufenthalts und der Rehabilitation. Die indirekten Kosten berechnen sich aus den Kosten für Arbeits- und Erwerbsunfähigkeiten sowie den Kosten vorzeitiger Todesfälle. Tabelle 1 zeigt die von den Autoren ermittelten Kosten.

Tabelle 1: Volkswirtschaftliche Kosten der Influenza 1996.

Direkte Kosten	Millionen DM	Indirekte Kosten	Millionen DM
Ambulante Behandlung	303,8	Arbeitsunfähigkeit	4.352,4
Arzneimittel		Erwerbsunfähigkeit	3,1
- Verordnet	180,5	Tod	17,9
- Selbstmedikation	33,0		
Stationäre Behandlung	58,1		
Rehabilitation	0,1		
Summe	575,5	Summe	4.373,4
Gesamt			**4.949,0**

Aufsummiert belaufen sich die direkten Kosten auf 575,5 Millionen DM. Die indirekten Kosten ergeben eine fast achtmal höhere Summe von 4.373,4 Millionen DM. Insgesamt verursachte die Influenza 1996 folglich volkswirtschaftliche Kosten in Höhe von rund 5 Milliarden DM.

Zu beachten ist in diesem Zusammenhang, dass die Analyse von Szucs et al.[222] von etwa 4 Millionen Influenzafällen ausgeht, da sie nicht auf eine spezielle Wintersaison, sondern auf das Kalenderjahr

1996 bezogen ist. Daraus folgt, dass die Ergebnisse der Kostenstudie eine normal bzw. nicht epidemisch verlaufende Influenzasaison repräsentieren. Im Fall einer Epidemie oder gar Pandemie wären die ohnehin auf konservativen Einschätzungen beruhenden volkswirtschaftlichen Kosten noch wesentlich höher.

Die medikamentöse Therapie der Influenza besteht in der Studie von Szucs et al.[222] überwiegend aus diversen symptomlindernden Präparaten. Zusätzlich kommen vor dem Hintergrund behandlungsbedürftiger Sekundärinfektionen Antibiotika zum Einsatz. Von den Autoren wird in diesem Zusammenhang die Frage aufgeworfen, ob sich die volkswirtschaftlichen Kosten möglicherweise durch den Einsatz von NI verringern ließen. Ihrer Ansicht nach könnten die vergleichsweise hohen Kosten der antiviralen Therapie durch Kostenverschiebungen aufgrund einer niedrigeren Komplikationsrate kompensiert werden.

NI erscheinen im Arzneiverordnungsreport 2004[2] neu in der Liste der Verordnungen von Virostatika. Angegeben sind in dieser Liste die in 2003 verordneten definierten Tagesdosen (DDD), die Änderungen gegenüber 2002 und die mittleren Kosten je DDD für 2003. Die Daten betreffen den in Deutschland 2002 zugelassenen oral verabreichbaren NI Oseltamivir (Tamiflu). Verordnet wurden demnach 800.000 DDD, was einem Zuwachs von mehr als 1000 % im Vergleich zu 2002 entspricht. Die durchschnittlichen Kosten je DDD betrugen € 6,47.

Der Bundesausschuss der Ärzte und Krankenkassen hat im März 2003 die Arzneimittelrichtlinien (AMR) um einen Therapiehinweis zu Oseltamivir ergänzt. Um einer unkontrollierten Verordnung zu Lasten der GKV vorzubeugen, wird betont, dass Oseltamivir kein Ersatz für die Schutzimpfung ist und in der Regel als nicht wirtschaftlich anzusehen ist.

Derzeit kann Oseltamivir aufgrund der §§ 31 und 34 SGB V ohnehin nur für die Therapie der Influenza A und B zu Lasten der GKV verordnet werden. Ein Vergleich zur prophylaktischen Impfung schließt sich also aus. Der Therapiehinweis nach Anlage 4 der AMR erfordert allerdings eine klare Diagnosestellung der Influenza durch den verordnenden Arzt, um eine wirtschaftliche Verordnung sicherzustellen.

Für die ansonsten zugelassenen Indikationen der saisonalen Prophylaxe oder der PEP kann Oseltamivir auf Wunsch des Patienten auf Privatrezept verordnet werden.

Zurzeit kostet die fünftägige Influenzabehandlung mit dem NI Oseltamivir (Tamiflu) € 33,36. Die Behandlung mit dem Wirkstoff Zanamivir (Relenza) über den gleichen Zeitraum ist mit € 29,32 etwas preisgünstiger.[3]

5.2 Fragestellung

5.2.1 Medizinische Effektivität

Ziel des medizinischen Teils des HTA-Berichts ist es, in einer systematischen Übersichtsarbeit die Effektivität von NI in der Behandlung und PEP der Infektion mit Influenza A und B zu analysieren. Die Forschungsfragen beziehen sich auf zwei bisher erforschte Indikationen der Anwendung der NI, den Einsatz der Medikamente bei bereits infizierten Personen und ihr Einsatz als Prophylaktikum bei Personen, die Kontakt mit einem an Influenza erkrankten Indexfall gehabt haben. Die Analyse der Wirksamkeit von NI in der saisonalen Prophylaxe, d.h. die Gabe des Arzneimittels an gesunde Personen während eines Influenzaausbruchs in der Gemeinde, ist nicht Teil dieses HTA-Berichts. Die untersuchten Forschungsfragen lauten somit:

- Sind NI wirksam bei der Therapie der Influenza?
- Sind NI effizient beim Schutz vor einer Infektion nach Kontakt mit einem Indexfall?
- Welche Wertigkeit besitzen sie gegenüber bestehender Therapien (z.B. Amantadin) sowie der Schutzimpfung?

Des Weiteren werden die Wirksamkeit der NI in Abhängigkeit vom Zeitpunkt des Beginns der Medikamenteneinnahme und dem Auftreten von Komplikationen bei Nichteinnahme des Medikaments untersucht. In die Überlegungen sollen auch Sicherheitsaspekte bei der Einnahme der Medikamente einbezogen werden.

5.2.2 Gesundheitsökonomische Effizienz

Vor dem Hintergrund der Finanzierungsproblematik im deutschen Gesundheitssystem ist neben der medizinischen Effektivität die ökonomische Effizienz des Ressourceneinsatzes von großer Bedeutung für die politischen Entscheidungsträger.

Aus gesundheitsökonomischer Sicht stehen folgende Fragen im Mittelpunkt der Effizienzbetrachtung von NI in der Therapie und PEP der Influenza:

- Sind NI im Vergleich zu anderen Therapiemaßnahmen als kosteneffektiv zu bewerten?
- Welche Unterschiede bezüglich der Kosteneffektivität liegen bei gezielter Analyse verschiedenen Studienpopulationen vor?
- Gibt es wirkstoffbezogene Unterschiede in der Kosteneffektivität von NI?
- Ist der Einsatz von NI in der PEP kosteneffektiv?

In diesem Zusammenhang muss zunächst untersucht werden, ob anhand der bislang vorliegenden ökonomischen Studienevidenz eine eindeutige Beantwortung dieser Fragen möglich ist. Dabei ist insbesondere die methodische Transparenz und Qualität der einzelnen Publikationen kritisch zu bewerten. Außerdem muss hinterfragt werden, ob die Übertragbarkeit relevanter internationaler Studien auf das deutsche Gesundheitssystem gegeben ist. Erst danach kann geklärt werden, inwieweit die bisher vorliegenden Informationen zur Kosteneffektivität von NI eine Grundlage für gesundheitspolitische Entscheidungen liefern können und wo weiterer gesundheitsökonomischer Forschungsbedarf besteht.

5.3 Medizinische Bewertung

5.3.1 Methodik

5.3.1.1 Quellen und Recherche

5.3.1.1.1 Konzeption der Recherche

Die Recherche der Literaturangaben bezog sich auf eine vollständige Erfassung der klinischen Informationen zur Wirksamkeit von NI in der Therapie und PEP der Influenza für den Zeitraum 1999 bis September 2004. Dabei zielte die Recherche in erster Linie auf Quellen, die systematische Studien oder eine Aufbereitung von Studiendaten in Form einer Literaturübersichtsarbeit enthalten. Reine Laborstudien, tierexperimentelle Untersuchungen und Studien, die die Therapie der Influenza nur am Rande behandeln, wurden jedoch in der Primärrecherche zunächst miterfasst. Nach Sichtung der identifizierten Publikationen zeigte sich, dass die überwiegende Zahl der Datenquellen aus (nicht-systematischen) Literaturübersichtsarbeiten und Kommentaren bestand. Gleichzeitig fand sich auch ein hoher Anteil kontrollierter randomisierter Studien und quantitativer systematischer Literaturüberblicke (d.h. solcher, die einen gepoolten Schätzer errechnet haben). Daraufhin wurden folgende Ausschlusskriterien definiert:

- Publikationen, die nur tierexperimentelle Daten enthalten.
- Publikationen, die ausschließlich grundlagenwissenschaftliche und pathophysiologische bzw. In-vitro-Labordaten enthalten.
- Publikationen zur Pharmakokinetik der NI.
- Publikationen zur Diagnosesicherung der Influenza.
- Publikationen zur Surveillance von Influenzaausbrüchen.
- Zusammenfassungen, die nicht im Rahmen eines vollständigen Artikels publiziert wurden.
- Nicht-systematische Literaturübersichten bzw. nicht-quantitative Übersichtsarbeiten, die keinen gepoolten Schätzer errechnet haben.
- Kommentare, Editorials und Publikationen, die lediglich persönliche Meinungsäußerungen ohne Bezug zu empirischen Daten enthalten.
- Publikationen, die auf die Behandlung anderer Erkrankungen (wie z.B. Folgeerkrankungen und Komplikationen der Influenza) fokussieren und die Therapie der Grunderkrankung nur am Rande behandeln.

- Nachrichten / Notizen ohne eigene Datenbasis.

5.3.1.1.2 Literaturdatenbanken und andere Informationsquellen

Folgende Datenbanken wurden im Rahmen der systematischen Literaturrecherche durchsucht: MEDLINE, HealthStar, Current Contents / Clinical Medicine, EMBASE, DA-RA, Cochrane Library, CancerLit, sowie Dissertation Abstracts. Es wurde eine Freitextsuche mit Schlagwörtern und deren Verknüpfungen mit AND / OR-Operatoren durchgeführt. Die Literaturrecherche bezog sich für alle Datenbanken auf die Jahre 1999 bis September 2004. Lediglich das Cochrane Central Register für kontrollierte Studien wurde auch für ältere Jahrgänge (1990 bis September 2004) durchsucht. Die genauen Schlagwörter und Suchstrategien sind im Anhang dokumentiert.

Bezüglich unveröffentlichter klinischer Studien wurden die folgenden Pharmaunternehmen, die NI herstellen bzw. untersuchen, kontaktiert:

- BioCryst Pharmaceuticals, Inc., Parkway Lake Dr., Birmingham, AL 35244 (RWJ-270201)
- GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG, Theresienhöhe 11, 80339 München (Zanamivir)
- Hoffmann-La Roche AG, Emil-Barell-Str. 1, 79639 Grenzach-Wyhlen (Oseltamivir)

Für den Zeitraum Januar bis November 2004 wurden die Ausgaben folgender relevanter Fachzeitschriften manuell gesichtet:

- Antimicrobial Agents and Chemotherapy
- Antiviral Therapy
- Annals of Internal Medicine
- Archives of Internal Medicine
- British Medical Journal
- Clinical Infectious Diseases
- Journal of the American Medical Association
- Journal of Family Practice
- Journal of Infectious Diseases
- The Lancet
- New England Journal of Medicine
- Pediatric Infectious Diseases
- Vaccine

5.3.1.2 Auswahl und Bewertung der Informationen

Die gefundenen Literaturstellen wurden durch Sichtung nach den oben genannten Kriterien bewertet. Publikationen, die die Ausschlusskriterien erfüllten, wurden nicht berücksichtigt (siehe Aufstellung in Abschnitt „Ausgeschlossene medizinische Literatur“). Beobachtungsstudien bzw. nicht-randomisierte Interventionsstudien, die über Anwendung von NI während eines Grippeausbruchs berichteten, wurden nur vereinzelt identifiziert. Auch sie wurden zunächst nicht in die enge Literaturauswahl aufgenommen. Diese Arbeiten sowie Fall- und geeignete klinische Studien, die die Einschlusskriterien nicht erfüllt haben, können jedoch gegebenenfalls bei der Bewertung der Sicherheit von NI als zusätzliche Informationsquelle herangezogen werden.

Aufgrund ihrer niedrigen methodischen Qualität wurden auch Providersurveys zur Verschreibung von NI in der niedergelassenen Praxis oder in Wohneinrichtungen für Senioren sowie Befragungen von Patienten, die über ihre Zufriedenheit und Erfahrungen bei der Einnahme von NI berichteten, nicht berücksichtigt.

Eine Zusammenstellung der ausgeschlossenen kontrollierten Studien, die Themen außerhalb der Forschungsfragen interessierten, findet sich im Anhang dieses HTA-Berichts.

5.3.1.3 Bewertung der Studienqualität

Frühere Übersichtsarbeiten legten einen JADAD-Score[114] von mindestens 4 für den Einschluss in die systematische Analyse der kontrollierten Studien zugrunde[39, 107, 109]. Ein hoher JADAD-Score ist in

erster Linie ein Anzeichen für eine hohe Transparenz der Beschreibung der Methoden klinischer Studien und weniger für ihre methodische Qualität (Beschreibung des Randomisierungs- und Verblindungsverfahrens, Angabe der Zahl der vor dem Ende der Studie ausgeschiedenen Probanden und der Gründe für das Ausscheiden). In Übereinstimmung mit dem HTA-Bericht von Turner et al.[227] haben wir die Höhe des JADAD-Scores deshalb nicht als Ausschlusskriterium für die Gesamtbewertung berücksichtigt, solange eine kontrollierte Studie als randomisiert und doppeltblind beschrieben war.

Die Einschlusskriterien bei der Bewertung der medizinischen Studien sind noch einmal in Tabelle 1 zusammengestellt. Ein Flussdiagramm zum Vorgehen bei der Auswahl der Literatur findet sich in Abbildung 7 im Abschnitt „Medizinische Literaturauswahl“.

Tabelle 2: Einschlusskriterien für medizinische Studien.

Eingeschlossen werden
- randomisierte, doppeltblinde kontrollierte Studien
- quantitative systematische Literaturüberblicke, die einen gepoolten Schätzer berichten (Metaanalysen, HTA-Berichte, systematische Übersichtsarbeit)
- zur klinischen Wirksamkeit von NI bei natürlich erworbener Infektion
- zu unerwünschten Wirkungen und Risiken bei der Anwendung von NI (im Rahmen einer natürlich erworbenen Infektion)
- zur Postexpositionsprophylaxe der Influenza (im Rahmen natürlich auftretender Infektionen)
sofern sie
- auf englisch bzw. deutsch verfasst wurden
- im Rahmen eines vollständigen Artikels oder Berichts (und nicht nur als Abstrakt) publiziert wurden.

NI = Neuraminidasehemmer.

Die Qualität von Studien, die in die systematische Bewertung eingeschlossen wurden, wurde nach folgenden vier Kriterien beurteilt[115]:

1) Methoden der Zuteilung zu den Behandlungsarmen;

2) Ergreifung von Maßnahmen, die eine zufällige und verdeckte Zuteilung zu einem Studienarm für alle Studienteilnehmer sicherstellen;

3) Beschreibung der Häufigkeit und der Gründe für ein vorzeitiges Ausscheiden aus der Studie;

4) Ergreifung von Maßnahmen, die eine Verblindung sicherstellen.

Für die Kriterien 2-4 gibt es Evidenz, dass ungenügende Kontrolle dieser Einflussfaktoren zu fälschlich erhöhten Resultaten führen kann[205]. Die vier Kriterien wurden mit folgenden Fragen eingeschätzt:

1. Methode der Zuteilung zu den Behandlungsgruppen:
   Verwendung von
   Zufallszahlentabellen (ja / nein)?
   Computergenerierten Zufallszahlen (ja / nein)
   Wurf einer Münze (ja / nein)
   Gemischten Zuteilungskarten (ja / nein)
   Anderer Methode, die Zufälligkeit sicherstellt (ja / nein)
2. Maßnahmen zur zufälligen und verblindeten Zuteilung zu einer Behandlungsgruppe
   Zentrales Randomisierungsschema außerhalb der Forschungseinrichtung (ja / nein)

Zuteilung auf einem gesperrten Computerfile, der erst nach Eingabe aller Details der Studienteilnehmer zugänglich ist (ja / nein)

Nummerierte und identisch aussehende Medikamentenpackungen, die den Teilnehmern in vorher festgelegter Reihenfolge gegeben wurden (ja / nein)

Undurchsichtige, versiegelte und nummerierte Umschläge zur Zuteilung (ja / nein)

Eine Mischung aus den oben erwähnten oder vergleichbare Methoden (ja / nein)

3. Vorzeitiges Ausscheiden aus der Studie

Sind Ausschlüsse von Studienteilnehmern nach Behandlungsallokation ausdrücklich erwähnt? (ja / nein)

Werden Ausschlussgründe / Gründe für vorzeitiges Ausscheiden genannt? (ja / nein)

4. Maßnahmen zur Sicherstellung der Verblindung

Wurden Maßnahmen zur Ergreifung und Sicherstellung der doppelten Verblindung ergriffen? (ja / nein)

Wird erwähnt, dass die Studienmedikationen (hinsichtlich Farbe, Geschmack, Aussehen, Applikationsart) identisch wirkten? (ja / nein)

Die Zuteilung zu einer Behandlungsgruppe wird als adäquat eingestuft (Kategorie A), wenn mindestens eine der unter 1. erwähnten Maßnahmen ergriffen wurde. Die Maßnahmen waren inadäquat, wenn ein offenes System der Zuteilung gewählt wurde, das eine Zuteilung frei von äußerer Einflussnahme oder Vorhersehbarkeit der Behandlungsgruppe nicht sicherstellen konnte (z.B. abwechselnde Zuteilung, Zuteilung nach Einweisungsnummer, Geburtsdatum, Wochentag o. ä.). Unklare Zuteilungskriterien waren gegeben, wenn keine Maßnahme explizit erwähnt wurde (z.B. Teilnehmer wurden randomisiert) bzw. die Zuteilungsmaßnahme nicht eindeutig bestimmt werden konnte (Erwähnung einer Zuteilung nach Listen, Tafeln, mit verschlossenen Umschlägen etc.).

Folgende Daten wurden aus den Studien gesammelt:

- Charakteristika der Teilnehmer wie Zahl, Alter, Anteil der Personen mit hohem Risiko
- Zeitpunkt der Studie
- Studienort(e)
- Charakteristika der Studienmedikation wie Art des NI, Art des Placebos, Behandlungsschema, Dosierung, Dauer der Nachverfolgung
- Zielgröße(n)

5.3.2 Ergebnisse

5.3.2.1 Ergebnisse der systematischen Literaturauswahl

Nach Ausschluss von doppelt erfassten Publikationen ergaben sich insgesamt 361 Treffer für den medizinischen Teil des HTA-Berichts. In die enge Literaturauswahl aufgenommen wurden 15 doppeltblinde RCT zur Behandlung der Influenza mit NI, vier doppeltblinde RCT zur PEP und zwölf quantitative systematische Übersichtsarbeiten. Nicht eingeschlossen wurden 85 narrative Übersichtsarbeiten, 20 Beobachtungsstudien, sieben Fallstudien, 17 Kommentare, Editorials oder Briefe, 40 Empfehlungen, Meinungen oder subjektive Anmerkungen zu NI, 24 Studien zu Influenzavakzinen bzw. anderen Wirkstoffen als NI, 55 Publikationen mit Ergebnissen aus Labor- oder Tierversuchen, elf Studien zur Pharmakokinetik, 15 gesundheitsökonomische Studien, sieben Studien zur Influenzasurveillance, vier Studien zu Influenzaschnelltests und zwölf Artikel mit sonstigen Ausschlussgründen (s. Tabelle 2). Alle eingeschlossenen kontrollierten Studien sind im Anhang aufgeführt.

Beobachtungs- bzw. nicht-randomisierte Interventionsstudien, die über Anwendung von NI während eines Grippeausbruchs berichteten, wurden nur vereinzelt identifiziert (n = 12). Eine doppeltblinde RCT, die die Wirkung von Zanamivir auf die Lungenfunktion von Asthmatikern untersuchte, wurde wegen ihres unterschiedlichen Fokus ebenfalls nicht in der primären Bewertung berücksichtigt. Unter den kontrollierten Studien wurde eine Arbeit identifiziert, die nur als Zusammenfassung publiziert

wurde. Zwei weitere Studien lagen im Volltext ausschließlich in japanischer Sprache vor. Sie wurden nicht in die zu bewertende Literatur aufgenommen. In Anlehnung an den HTA-Bericht von Turner[227] wurden auch jene kontrollierten Studien nicht eingeschlossen, die lediglich die Wirksamkeit von NI nach experimenteller Infektion der Studienteilnehmer im Labor untersuchten, da experimentell durchgeführte Infektionen sich nicht auf die Wirksamkeit von NI in der klinischen Praxis beziehen (sieben Studien). Zwei kontrollierte klinische Studien zur Wirksamkeit von Oseltamivir wurden nicht in die Bewertung eingeschlossen, da sie mit der primären Literaturbestellung nicht geliefert wurden. Auch der Versuch einer eigenen Fernleihe führte nicht zum Erfolg.

Vier der kontrollierten Studien beschäftigten sich mit der Wirksamkeit von NI nicht im Sinn der Forschungsfrage. In diesen Studien wurden NI in der Primärprävention, d.h. als saisonale Prophylaxe nach Ausbruch einer Grippewelle in der Gemeinde, eingesetzt.

Die manuelle Suche nach Artikeln in den oben erwähnten Zeitschriften ergab keine weiteren Treffer, die in die systematische Bewertung der Literatur aufgenommen wurden. Drei Studien zur Wirksamkeit von Zanamivir, die vor 1999 publiziert und im Cochrane Central Register für kontrollierte Studien identifiziert wurden, wurden nachträglich in die systematische Analyse aufgenommen. Zur Wirksamkeit des oralen NI RWJ 270201, dessen klinische Prüfung bis auf weiters ausgesetzt wurde, wurde eine Phase-II-Studie nachträglich aus einer anderen Übersichtsarbeit identifiziert. Diese Studie untersuchte die Wirksamkeit von RWJ 270201 nach experimenteller Infektion und war zudem nur als Zusammenfassung publiziert worden. Sie erfüllte die Einschlusskriterien somit nicht.

Die angeschriebenen Hersteller stellten keine weiteren Publikationen zur Verfügung, die nicht bereits zuvor mithilfe der systematischen Datenbankanalyse identifiziert worden waren. Auch wurden uns von den Pharmafirmen keine unveröffentlichten klinischen Studien zur Verfügung gestellt.

5.3.2.2 Wirksamkeit von Neuraminidasehemmern bei der Therapie der Influenza

5.3.2.2.1 Kontrollierte Studien: Zanamivir

Hayden FG, Osterhaus AD, Treanor JJ et al.: **Efficacy and Safety of the Neuraminidase Inhibitor Zanamivir in the Treatment of Influenzavirus Infections (GG167 Influenza Study Group).** In: N Engl J Med (1997), 337, S. 874-880[98]

Design

Es handelt sich um die gepoolte Auswertung von zwei multizentrischen doppeltblinden RCT zur Wirksamkeit von Zanamivir bei der Therapie der Influenza während der Influenzasaison 1994 / 1995. Insgesamt 70 Zentren (38 in Nordamerika, 32 in Europa) nahmen an der Studie teil. Ergebnisse wurden in der ITT-Population (= Population nach ursprünglicher Zuteilung der Behandlung) und der Subgruppe von Patienten mit gesicherter Influenzadiagnose dargestellt.

Teilnehmer

Es wurden insgesamt 417 ansonsten gesunde Patienten mit typischer Influenzasymptomatik von ≤ 48 Stunden Dauer (31 Stunden im arithmetischen Mittel) in die Studie eingeschlossen. Eine Influenzainfektion war definiert als das Vorliegen von Fieber mit mindestens zwei der folgenden Symptome: Myalgien, Kopfschmerzen, Husten oder Halsentzündung. Das Alter der Studienteilnehmer betrug in den drei Behandlungsarmen im Schnitt 31 bis 33 Jahre (Minimum: 13 Jahre in den amerikanischen und 18 Jahre in den europäischen Zentren). 262 Patienten (63 %, davon 77 % in Europa und 50 % in Nordamerika) hatten eine im Labor gesicherte Influenzadiagnose. Von diesen entfielen 56 % auf Influenza A / H3N2 und 44 % auf Influenza B. Grundlegende Eigenschaften der Population verteilten sich zu Beginn der Studie gleichmäßig auf die einzelnen Behandlungsarme. Schwangere und stillende Frauen, Patienten mit bakteriellen Infektionen, aktueller Anwendung von intranasalen oder inhalierten Medikamenten, aktueller Influenzaimmunisierung oder einem Allgemeinzustand, für den eine Influenzaimpfung empfohlen wird, wurden aus der Studie ausgeschlossen.

Intervention

Die Patienten wurden auf einen der folgenden drei Behandlungsarme randomisiert: 10 mg inhaliertes Zanamivir + 6,4 mg nasales Zanamivirspray (141 Patienten); 10 mg inhaliertes Zanamivir plus Placebospray intranasal (132 Patienten) oder Placebo für beide Applikationsarten (144 Patienten) zweimal am Tag für insgesamt fünf Tage. Obwohl nicht explizit erwähnt, ist von einer identischen

Beschaffenheit der Studienmedikation auszugehen (zwei Inhalationen mit je 20 mg Laktose + 5 mg Zanamivir bzw. Inhalation von reiner Laktose ohne Wirkstoff).

Zielgrößen

Primärer Endpunkt war die Dauer bis zum Nachlassen der typischen Kardinalsymptome einer Influenzainfektion (Abwesenheit von Fieber und Abwesenheit bzw. lediglich leichtes Vorliegen der oben erwähnten Symptome für mindestens 24 Stunden (in Tagen). Als sekundäre Endpunkte wurden die Zeit bis zur Wiederaufnahme alltäglicher Aktivitäten und die Zeit bis zum Ausbleiben eines positiven Virennachweises (jeweils in Tagen) evaluiert. Die Präsenz der Grippesymptome, Fieber und die Verrichtung täglicher Aktivitäten wurden von den Studienteilnehmern zweimal pro Tag gemessen und in einem Studienprotokoll vermerkt.

Vorzeitiges Ausscheiden aus der Studie

Neun Placebopatienten und jeweils zehn Patienten aus den Behandlungsarmen mit inhaliertem Zanamivir schieden vorzeitig aus der Studie aus, da sie sich nicht zu einem der vereinbarten Nachuntersuchungstermine einfanden (Loss-To-Follow-Up).

Ergebnisse

In der ITT-Population wurde ein Reduktion von 0,7 Tagen bis zum Nachlassen bzw. Verschwinden der Influenzakardinalsymptome bei Anwendung von inhaliertem Zanamivir beobachtet (Placebo vs. inhaliertes Zanamivir 6 ± 2,9 vs. 5,3 ± 2,6 Tage, p = 0,04). In der Gruppe der Personen mit einer im Labor bestätigten Influenzadiagnose war dieser Unterschied mit 0,9 Tagen (p = 0,05) vergleichbar hoch (6,3 ± 2,9 vs. 5,4 ± 2,7 Tage). Für die Zeit bis zur Wiederaufnahme täglicher Routinetätigkeiten war der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen in der influenzapositiven Population (IPP) mit 0,3 (95 % KI -1,1; 0,4) und unter den Patienten mit Fieber zu Beginn der Studie mit 0,6 (-1,6; 0,4) Tagen statistisch nicht signifikant. Eine zusätzliche Anwendung von nasalem Zanamivir brachte keinen zusätzlichen Benefit bei der vorzeitigen Abnahme der wichtigsten Influenzasymptome. Die Zeit bis zur Wiederaufnahme alltäglicher Aktivitäten war in dem Behandlungsarm mit zusätzlichem intranasalen Zanamivir um 0,8 bzw. 0,9 Tage etwas stärker verkürzt, jedoch mit p-Werten von 0,05 und 0,06 nur grenzwertig signifikant.

Des Weiteren wurde die Dauer bis zum Verschwinden des Influenzavirus in der Gruppe mit gesicherter Influenzadiagnose unter inhaliertem Zanamivir (mit und ohne nasale Anwendung) mit vier Tagen gegenüber sechs Tagen unter Placebo angegeben. Von besonderem Interesse war auch der höhere Nutzen, der für Patienten gemessen wurde, deren Symptombeginn weniger als 30 Stunden zurückgelegen hatte. Der Unterschied in den beiden Verumgruppen betrug gegenüber Placebo 1,9 (95 % KI 2,9; 0,8) Tage bzw. 2,2 (95 % KI 3,2; 1,1) Tage. Die Einnahme zusätzlicher Medikamente zur Linderung grippaler Symptome wurde in allen Behandlungsarmen als gleich hoch beschrieben.

Sicherheit

UW bezogen sich auf den oberen Respirationstrakt oder waren gastrointestinaler Natur. Sie waren in allen Gruppen vergleichbar hoch (18 % Placebogruppe, 23 % inhaliertes Zanamivir, 25 % inhaliertes und nasales Zanamivir).

Kommentar

Obwohl die Studie als randomisiert beschrieben wird, wurden keine Details zur Randomisierungsmethode und Verblindung gegeben. Es wird erwähnt, dass die Verblindung bis zur Auswertung nicht aufgedeckt wurde.

JADAD-Score / Methode der Randomisierung: JADAD 4 / Kategorie C

Tabelle 3: Ergebnisse zu Hayden et al. 1997 (10 mg inhaliertes Zanamivir 2 x / Tag vs. Placebo).

	N = 417	
JADAD-Score	4	
Anzahl der beteiligten Studienzentren (N)	70	
Vorzeitiger Abbruch, N (Verum / Placebo)	9 / 10	
Influenzapositiv	63 %	
	„Intention-To-Treat“-Population	Influenzapositive Population
Zeit (Tage) bis zum Nachlassen der Grippesymptome Diff. Median Placebo - Verum (95 % KI)	0,7 (0; 1,4)	0,9 (0; 1,7)
Zeit (Tage) bis zur Rückkehr zu täglichen Aktivitäten Diff. Median Placebo - Verum (95 % KI)	-	0,3 (-0,4; 1,1)
Antibiotikaeinnahme, %-Differenz (Placebo – Verum)	4 %	-
Unerwünschte Wirkungen %-Differenz (Placebo – Verum) bzw. OR / RR (95 % KI / p-Wert)	- 5 %	-

95 % KI = 95 % Konfidenzintervall. OR = Odds Ratio. RR = Relatives Risiko.

MIST Study Group: **Randomised Trial of Efficacy and Safety of Inhaled Zanamivir in Treatment of Influenza A and B Virus Infections.** In: Lancet (1998), 352(9144), S. 1877-1881[150]

Design

Diese Studie war als multizentrische randomisierte, doppeltblinde klinische Studie mit insgesamt 13 Zentren in Australien, Neuseeland und Südafrika angelegt. Untersucht wurde die Wirksamkeit von Zanamivir bei der Therapie der Influenza während der Influenzasaison 1997 / 1998. Auswertungspopulationen waren die ITT-Population, die Gruppe von Patienten mit gesicherter Influenzadiagnose und eine retrospektiv definierte Gruppe von Hochrisikopatienten', die Personen mit chronisch-respiratorischen, kardiovaskulären oder metabolischen Erkrankungen, Immunkompromittierte und Patienten ⩾ 65 Jahre, die als besonders gefährdet angesehen wurden, Influenzakomplikationen zu erleiden, umfasste.

Teilnehmer

In die Studie eingeschlossen wurden 455 Patienten mit typischer Influenzasymptomatik von ≤ 36 Stunden Dauer (24,9 Stunden im arithmetischen Mittel). Als typische Symptome galten Fieber >37,8 °C und mindestens zwei der folgenden Symptome: Myalgien, Kopfschmerzen, Husten, Halsentzündung. Das Alter der Studienteilnehmer betrug im Mittel 37 Jahre (Minimum zwölf Jahre). 321 Patienten (71 %) hatten eine im Labor gesicherte Influenzadiagnose (67 % Influenza A (überwiegend H3N2) und 33 % Influenza B). 76 Patienten wurden als Risikogruppe für Influenzakomplikationen definiert (17 %). Grundlegende Eigenschaften der Population verteilten sich zu Beginn der Studie gleichmäßig auf die einzelnen Behandlungsarme. Schwangere und stillende Frauen, Frauen ohne Kontrazeption, Patienten mit bakteriellen Infektionen, kürzliche Einnahme antiviraler Medikamente, kürzliche Teilnahme an einer klinischen Studie oder mit Drogenmissbrauch wurden aus der Studie ausgeschlossen.

Intervention

Die Patienten wurden 1:1 auf eine Behandlung mit 10 mg inhaliertem Zanamivir (227 Patienten) oder Placebo (228 Patienten) randomisiert. Die randomisierte Zuteilung erfolgte mittels eines internen Computercodes. Verpackung und Beschaffenheit von Zanamivir bzw. Placebo waren identisch (20 mg Laktose + 5 mg Zanamivir bzw. 25 mg Laktose 2 x täglich für insgesamt fünf Tage). Die gesamte Beobachtungsdauer der Studie betrug 28 Tage.

Zielgrößen

Als primärer Endpunkt wurde die Dauer (in Tagen) bis zum Nachlassen der typischen Influenzasymptome für mindestens 24 Stunden festgelegt. Ein Nachlassen der Symptome wurde als Verschwinden oder lediglich leichtes Vorliegen definiert. Sekundäre Endpunkte waren die Zeit bis zur Wiederaufnahme alltäglicher Aktivitäten (in Tagen) sowie Schweregrad der Symptome,

Schlafstörungen, Gebrauch von symptomlindernden Medikamenten bzw. von Antibiotika und das Auftreten von Komplikationen. Der Schweregrad der Symptome (eingeschätzt auf einer vierstufigen Skala), die Höhe des Fiebers, Abnahme der Symptome, Wiederaufnahme täglicher Aktivitäten und andere Endpunkte wurden von den Studienteilnehmern täglich in einem Protokoll vermerkt.

Vorzeitiges Ausscheiden aus der Studie

31 Patienten schieden vorzeitig aus der Studie aus. Vier Personen im Placeboarm verweigerten die Beendigung der Studie aufgrund von UW. Acht (davon fünf in der Verumgruppe) widerriefen nachträglich ihr Einverständnis, zehn Placebo- und sieben Zanamivirpatienten waren Lost-To-Follow-Up und jeweils ein Patient aus jeder Gruppe schied aus anderen Gründen aus der Studie aus.

Ergebnisse

In der ITT-Population wurde eine Reduktion klinisch relevanter Symptome von 1,5 (95 % KI 0,5; 2,25) Tagen nach Inhalation von Zanamivir beobachtet (6,5 Tage unter Placebo vs. fünf Tage unter Behandlung mit Zanamivir). In der Gruppe der Personen mit gesicherter Influenzadiagnose wurde dieser Unterschied ebenfalls mit 1,5 Tagen (95 % KI 0,5; 2,25) angegeben (6 vs. 4,5 Tage). Influenzapositive Patienten mit Fieber hatten einen Nutzen von zwei Tagen (95 % KI 1,25; 4,5) und Patienten in der Hochrisikogruppe sogar von 3,25 Tagen (8,25 Tage vs. 5 Tage), jedoch war dieser Unterschied nicht statistisch signifikant (95 % KI -1,75; 8,5). Für die Zeit bis zur Wiederaufnahme täglicher Routinetätigkeiten wurde der Unterschied in der ITT-Population und bei den IPP mit zwei Tagen (95 % KI 0; 4,0 bzw. 0,25; 4,0) angegeben. Die IPP im Zanamivirarm hatten einen Tag weniger Schlafstörungen als Patienten unter Placebo (2 vs. 3 Tage, p = 0,047), während in der ITT-Population keine Differenz in der Anzahl der Tage mit Schlafstörungen festgestellt wurde. Die Einnahme von Paracetamol oder Hustensäften war im Zanamivirarm zwar geringer als in der Placebogruppe, doch erreichten diese Unterschiede keine statistische Signifikanz. Der von den Patienten berichtete Symptomscore war innerhalb der ersten 14 Tage der Beobachtungsdauer signifikant niedriger unter Behandlung mit Zanamivir als unter Placebo (nur bei den IPP). Im Hinblick auf die beiden wichtigsten Symptome einer Influenzaerkrankung, Fieber und Kopfschmerzen, wurden statistisch signifikante Reduktionen von den Patienten mit bestätigter Influenzadiagnose innerhalb der ersten fünf Tage (Kopfschmerzen) und innerhalb der ersten 14 Tage der Studie (Fieber) berichtet.

Komplikationen der Influenza

Die Hochrisikopatienten zeigten unter der Behandlung mit Zanamivir weniger Komplikationen als unter Placebo (46 % vs. 14 %, p = 0,004). Insgesamt war der Verbrauch von Antibiotika infolge bakterieller Superinfektionen in der Zanamivirgruppe deutlich reduziert (38 % vs. 14 %, p = 0,025). Die häufigsten Infektionen, über die berichtet wurde, waren Bronchitis (8 %), Pneumonie (4 %) und andere thorakale Infektionen (7 %).

Sicherheit

Insgesamt 83 Patienten (37 %) berichteten über das Auftreten von Nebenwirkungen im Verlauf der Behandlung mit Zanamivir, während unter Placebo 98 Patienten (43 %) über ein derartiges Ereignis berichteten. Die meisten UW bezogen sich auf den Respirationstrakt und waren mit den typischen Folgen einer Grippeinfektion vereinbar: Bronchitis (Zanamivir vs. Placebo 3 % vs. 7 %), Husten (4 % vs. 6 %), Sinusitis (4 % vs. 1 %), Infektionen des unteren Respirationstraktes (je 3 %). Als gastrointestinale unerwünschte Wirkungen traten Durchfall (1 % vs. 4 %) und Übelkeit bzw. Erbrechen (2 % vs. 4 %) auf.

Kommentar

Die Zuteilung zu den Behandlungsgruppen per Computercode blieb bis zum Ende der Studie verblindet und wurde in versiegelten Umschlägen in jedem Studiencenter aufbewahrt.

JADAD-Score / Methode der Randomisierung: JADAD 5 / Kategorie A

Tabelle 4: Ergebnisse zu MIST 1998 (10 mg inhaliertes Zanamivir 2 x / Tag vs. Placebo).

	N = 455		
JADAD-Score	5		
Anzahl der beteiligten Studienzentren (N)	13		
Vorzeitiger Abbruch, N (Verum / Placebo)	18 / 13		
Influenzapositiv	71 %		
	„Intentio-To-Treat"-Population	Influenzapositive Population	Risikopatienten
Zeit (Tage) bis zum Nachlassen der Grippesymptome Diff. Median Placebo - Verum (95 % KI)	1,5 (0,5; 2,25)	1,5 (0,5; 2,25)	3,25 (-1,75; 8,5)
Zeit (Tage) bis zur Rückkehr zu täglichen Aktivitäten Diff. Median Placebo - Verum (95 % KI)	2,0 (0; 4,0)	2,0 (0,25; 4,0)	
Antibiotikaeinnahme %-Differenz (Placebo – Verum) (95 % KI)	3 % (p > 0,05)	-	32 % (p = 0,004)
Unerwünschte Wirkungen, %-Differenz (Placebo – Verum)	8 %	-	18 %

95 % KI = 95 % Konfidenzintervall. MIST = Management of Influenza in the Southern Hemisphere Trials.

Matsumoto K, Ogawa N, Nerome K et al.: **Safety and Efficacy of the Neuraminidase Inhibitor Zanamivir in Treating Influenza Virus Infection in Adults: Results From Japan.** In: Antivir Ther (1999), 4(2), S. 61-68 [141]

Design

Diese Studie war eine gepoolte Auswertung von einer multizentrischen doppeltblinden RCT mit insgesamt 28 japanischen Studienzentren zur Wirksamkeit von Zanamivir bei der Therapie der Influenza A (H3N2) und B während der Influenzasaison Januar bis März 1995. Die Ergebnisse wurden für die ITT-Population und die Subgruppe der IPP berechnet.

Teilnehmer

In die Studie aufgenommen wurden insgesamt 116 ansonsten gesunde Patienten mit typischer Influenzasymptomatik von ≤ 36 Stunden Dauer (24,6 bis 26,6 Stunden im arithmetischen Mittel). Eine Influenzainfektion wurde vermutet, wenn Fieber ⩾ 37,5 °C und mindestens zwei der folgenden Symptome vorlagen: Myalgie, Kopfschmerzen, Husten, Halsentzündung. Das Alter der Teilnehmenden betrug in den drei Behandlungsarmen zwischen 16 und 65 Jahren (im Mittel 29 bis 30,3 Jahre). Bei 62,9 % war die Influenzadiagnose im Labor gesichert. Grundlegende Eigenschaften der Population waren zu Beginn der Studie gleichmäßig auf die einzelnen Behandlungsarme verteilt. Schwangere und stillende Frauen wurden ausgeschlossen.

Intervention

Die Patienten wurden auf einen der folgenden Behandlungsarme randomisiert: 10 mg inhaliertes Zanamivir + 6,4 mg nasales Zanamivir (40 Patienten); 10 mg inhaliertes Zanamivir plus Placebospray intranasal (37 Patienten) oder Placebo für beide Applikationsarten (39 Patienten) 2 x am Tag für insgesamt fünf Tage.

Zielgrößen

Primärer Endpunkt war die Dauer bis zum Nachlassen von drei typischen Influenzasymptomen (in Tagen): Fieber < 37 °C, Abwesenheit von bzw. Vorhandensein lediglich leichter Kopfschmerzen und keine bzw. leichte Myalgien. Als sekundärer Endpunkt wurde die Zeit bis zur Wiederaufnahme täglicher Aktivitäten evaluiert. Fieber, der Schweregrad der Symptome, tägliche Aktivitäten, Schlafstörung, Begleitmedikationen und Compliance mit der Einnahme der Studienmedikation wurden von den Studienteilnehmern in einem Protokoll vermerkt.

Vorzeitiges Ausscheiden aus der Studie

Vier Patienten schieden vorzeitig aus der Studie aus (zwei Placebo, zwei mit der kombinierten Zanamiviranwendung). Zwei Patienten aus der Placebogruppe sowie ein Patient aus der Gruppe mit inhaliertem und nasalem Zanamivir beendeten die Einnahme der Studienmedikation, da sie keine

positive Wirkung auf die Grippesymptome verspürten. Bei einem Patienten mit kombinierter Zanamiviranwendung verschlechterten sich die Symptome, so dass er die Medikation abbrach. Ein Patient aus dieser Gruppe konnte vor Ende der Studie nicht mehr kontaktiert werden (Lost-To-Follow-Up).

Ergebnisse

Da sich die beiden Zanamivirgruppen in Bezug auf die Studienendpunkte nicht unterschieden, wurden sie zu einer Interventionsgruppe kombiniert. Die Zeit bis zur Abnahme bzw. bis zum Verschwinden der drei untersuchten Hauptsymptome betrug im Median ein Tag (p = 0,0017) in der ITT-Population (Placebo vier Tage vs. inhaliertes Zanamivir drei Tage) und jeweils vier Tage in der Gruppe der Teilnehmer mit gesicherter Influenzadiagnose. Obwohl die Einschlusskriterien eine Symptomdauer von max. 36 Stunden vorgesehen hatten, wurden einige Patienten (n = 27) später als 36 Stunden mit der Studienmedikation behandelt. Diese Patienten zeigten ebenfalls einen Unterschied von einem Tag in der Dauer bis zur Abnahme der Symptome, der jedoch nicht statistisch signifikant war (p = 0,2). Patienten unter Zanamivir kehrten über den gesamten Verlauf der Studie schneller zu normalen Aktivitäten zurück, hatten nach subjektiver Einschätzung weniger Nächte mit Schlafstörungen und weniger Fieber, Müdigkeit, nasale Beschwerden, Kopfschmerzen und Myalgien. Die Zanamivir-patienten zeigten jedoch keine Unterschiede für Halsentzündungen und in der Hustensymptomatik.

Das Auftreten von UW, die potentiell auf die Studienmedikation zurückzuführen waren, war in allen Gruppen vergleichbar hoch (22,5 % in der Zanamivirinhalation + nasaler Applikation, 16,2 % in der Gruppe mit ausschließlich inhaliertem Zanamivir, 20,5 % unter Placebo und 19,5 % in der gepoolten Verumgruppe). Die beobachteten UW waren insgesamt nicht schwerwiegend (überwiegend heisere Stimme, Kopfschmerzen und Diarrhöe).

Kommentar

Obwohl die Studie als randomisiert beschrieben wird, wurden keine Details zur Methode der Randomisierung und Verblindung sowie zur Sicherstellung der Verblindung bis zum Studienende gegeben. Obwohl nicht explizit erwähnt, kann eine identische Beschaffenheit der Studienmedikation vermutet werden (s.o.).

JADAD-Score / Methode der Randomisierung: JADAD 3 / Kategorie C

Tabelle 5: Ergebnisse zu Matsumoto et al. 1999 (beide Zanamivirarme vs. Placebo).

	N = 116	
JADAD-Score	3	
Anzahl der beteiligten Studienzentren (N)	28	
Vorzeitiger Abbruch, N (Verum / Placebo)	5 / 4	
Influenzapositiv	63 %	
	„Intention-To-Treat“-Population	Influenzapositive Population
Zeit (Tage) bis zum Nachlassen der Grippesymptome Diff. Median Placebo - Verum (p-Wert)	1 (p = 0,002)	0
Unerwünschte Wirkungen, %-Differenz (Placebo – Verum, p-Wert)	1 % (p > 0,05)	-

Monto AS, Fleming DM, Henry D et al.: **Efficacy and safety of the neuraminidase inhibitor Zanamivir in the treatment of influenza A and B virus infections.** In: J Infect Dis (1999), 180(2), S.254-261[152]

Design

Es handelt sich um die gepoolte Auswertung einer multizentrischen doppeltblinden RCT mit Zentren aus Europa und Nordamerika zur Wirksamkeit von Zanamivir bei der Therapie der Influenza A und B während der Influenzasaison November 1995 bis März 1996. Die Ergebnisse wurden in der ITT-Population und der Subgruppe von Patienten mit gesicherter Influenzadiagnose berechnet. Retrospektiv wurde zudem eine Gruppe von Risikopatienten, identifiziert, die Personen ⩾ 65 Jahren

sowie Patienten mit chronischen respiratorischen, kardiovaskulären oder metabolischen Erkrankungen umfasste.

Teilnehmer

Insgesamt 1.258 Personen mit typischer Influenzasymptomatik von ≤ 48 Stunden Dauer (29 Stunden im arithmetischen Mittel) wurden in die Studie aufgenommen. Eine Influenzainfektion wurde angenommen, wenn Fieber und / oder mindestens zwei der folgenden Symptome vorlagen: Myalgie, Kopfschmerzen, Husten, Halsentzündung. 1.256 Personen wurden randomisiert und bildeten die Grundlage für die ITT-Population. Das mittlere Alter der Studienteilnehmer betrug 35 Jahre (Minimum 13 Jahre). Bei 722 Personen (57 %) wurde die Diagnose einer Influenza im Labor gesichert. Grundlegende Eigenschaften der Population verteilten sich zu Beginn der Studie gleichmäßig auf die einzelnen Behandlungsarme. Schwangere Frauen, stillende Frauen und Frauen ohne Kontrazeption wurden aus der Studie ausgeschlossen. Des weiteren waren Personen mit instabilen chronischen kardiovaskulären, respiratorischen oder metabolischen Erkrankungen, bekannter Hypersensibilisierung gegen Bestandteile der Studienmedikation, antiviraler Therapie während der letzten sieben Tage vor Beginn der Studie sowie Personen, die nach Schulung das Inhaliergerät nicht richtig bedienen konnten, nicht teilnahmeberechtigt.

Intervention

Die Patienten wurden 2:2:1:1 auf einen der folgenden Behandlungsarme randomisiert: 10 mg inhaliertes Zanamivir + 6,4 mg nasales Zanamivir 2 x täglich (419 Patienten); 10 mg inhaliertes Zanamivir plus 6,4 mg intranasales Zanamivirspray 4 x täglich (415 Patienten) oder Placebo für beide Applikationsarten 2 x bzw. 4 x am Tag (422 Patienten). Die Behandlungsdauer betrug insgesamt fünf Tage und die Patienten wurden über 21 Tage beobachtet. Für die Auswertung wurden die beiden Placeboarme zu einer Gruppe kombiniert.

Zielgrößen

Primärer Endpunkt war die Dauer bis zum Nachlassen der typischen Influenzasymptomen (in Tagen): Fieber < 37,8 °C, Abwesenheit bzw. Präsenz lediglich leichter Influenzasymptome, wie sie oben definiert wurden. Als sekundäre Endpunkte wurden die Zeit bis zur Wiederaufnahme täglicher Aktivitäten, der Schweregrad der Symptome, Schlafstörungen in Tagen, Gebrauch von symptomlindernder Begleitmedikation und das Auftreten von UW definiert und von den Studienteilnehmern in einem Protokoll vermerkt.

Vorzeitiges Ausscheiden aus der Studie

24 Placebopatienten, 24 Patienten aus der Gruppe mit zweimaliger Zanamiviranwendung und 26 Patienten aus der Gruppe mit viermal täglicher Zanamivireinnahme schieden vorzeitig aus der Studie aus. Die Gründe für ein vorzeitiges Ausscheiden waren UW unter der Behandlung (35 Personen), Lost-To-Follow-Up (29 Personen) und sonstige Gründe (zehn Personen). Die einzelnen Gründe für ein Ausscheiden waren gleichmäßig zwischen den drei Behandlungsgruppen verteilt. Aus der Analyse ausgeschlossen wurden auch jene 75 Patienten (24 aus der Placebogruppe, 30 aus der Gruppe mit zweimaliger und 21 aus der Gruppe mit viermaliger Zanamiviranwendung), die ihre Protokolle nicht an das Studienzentrum zurückgaben. Insgesamt beendeten 94 % aller Teilnehmer die Studie.

Ergebnisse

In der ITT-Population wurde eine Reduktion klinisch relevanter Symptome von einem Tag (95 % KI 0; 2,0) nach Inhalation von Zanamivir beobachtet (sieben Tage unter Placebo vs. sechs Tage in den beiden Zanamivirgruppen). In der Gruppe der Personen mit gesicherter Influenzadiagnose betrug der Unterschied 1,5 Tage (5,5 vs. 7 Tage, p = 0,11 für Zanamivir zweimal und p = 0,06 für Zanamivir viermal pro Tag). Patienten mit Fieber ≥ 37,8 °C hatten einen größeren Nutzen als Patienten ohne erhöhte Temperatur bei Studieneintritt (1,5 Tage (0; 2,5) bzw. 0,75 (-1,0; 2,0) für 2 x Zanamivir und zwei Tage (0; 2,5) bzw. 0,5 Tage (-1,0; 2,0) für Zanamivir 4 x am Tag). Der Unterschied in der Gruppe der Patienten mit Risikofaktoren war bei zweimaliger Zanamiviranwendung nicht statistisch signifikant (1,5 Tage, p = 0,14) nach viermaliger Einnahme jedoch besonders ausgeprägt (7,75 vs. 5 Tage, p = 0,04).

Die sekundären Endpunkte waren unter Zanamivir in der ITT-Population ebenfalls erniedrigt: Schlafstörungen (2,8 vs. 2,3 Tage, p = 0,01 bei zweimaliger Einnahme und 2,8 vs. 2,4, p = 0,03 bei viermal täglicher Einnahme), Dauer bis zur Wiederaufnahme alltäglicher Aktivitäten (nach 5,5 Tagen bei 45 % der Patienten in der Placebogruppe bzw. 54 % und 59 % in den Verumgruppen, p < 0,05),

Einnahme von Paracetamol (Reduktion um 22 % bzw. 16 %, p = 0,007) oder Hustensäften (um 24 %, p < 0,001 bzw. um 14 %, p = 0,09).

Das Auftreten von UW (insgesamt bei 378 Patienten) war in allen Gruppen vergleichbar hoch (28 % in der Gruppe mit zweimal täglicher Zanamivirinhalation, 29 % in der Gruppe mit viermal täglich inhaliertem Zanamivir und 33 % unter Placebo). Die UW waren nicht schwerwiegend (überwiegend nasale Beschwerden, Kopfschmerzen, Bronchitis und gastrointestinale Nebenwirkungen). UW, die potentiell auf die Studienmedikation zurückzuführen waren, waren gleichmäßig auf alle Gruppen verteilt (11 % in der Gruppe mit zweimal täglicher Zanamivirinhalation, 13 % in der Gruppe mit viermal täglich inhaliertem Zanamivir und 14 % unter Placebo). 35 Personen (12 (3 %) unter Placebo, 13 (3 %) unter Zanamivir 2 x und 10 (2 %) unter Zanamivir 4 x täglich) brachen die Studie aufgrund UW vorzeitig ab.

Kommentar

Die Studie wird als randomisiert und verblindet beschrieben, jedoch wurden keine Details zur Methode der Randomisierung und Verblindung sowie zur Sicherstellung der Verblindung bis zum Studienende berichtet. Aus der Beschreibung früherer Studien kann eine identische Beschaffenheit der Studienmedikation vermutet werden (s.o.).

JADAD-Score / Methode der Randomisierung: JADAD 3 / Kategorie C

Tabelle 6: Ergebnisse zu Monto et al. 1999 (10 mg inhaliertes Zanamivir 2 x / Tag vs. Placebo).

	N = 1.258		
JADAD-Score	3		
Anzahl der beteiligten Studienzentren (N)	Nicht angegeben		
Vorzeitiger Abbruch, N (Verum / Placebo)	24 / 24		
Influenzapositiv, %	57 %		
	„Intention-To-Treat“-Population	Influenzapositive Population	Risikopatienten
Zeit (Tage) bis zum Nachlassen der Grippesymptome Diff. Median Placebo - Verum (95 % KI)	1 (0; 2,0)	1,5 (-0,25; 2)	1,5 (-0,5; 3,5)
Unerwünschte Wirkungen %-Differenz (Placebo – Verum) (p-Wert)	3 % (p > 0,05)	-	

95 % KI = 95 % Konfidenzintervall.

Mäkelä MJ, Pauksens K, Rostila T et al : **Clinical efficacy and safety of the orally inhaled neuraminidase inhibitor zanamivir in the treatment of influenza: a randomized, double-blind, placebo-controlled European study.** In: J Infect (2000), 40(1), S. 42-48. [138]

Design

Die Studie war als multizentrische doppeltblinde RCT in 42 Zentren in elf europäischen Ländern angelegt. Untersucht wurde die Wirksamkeit von Zanamivir bei der Behandlung der Influenza während der Influenzasaison 1997 / 1998. Auswertungspopulationen waren die ITT-Population, die Gruppe von Patienten mit gesicherter Influenzadiagnose und eine retrospektiv definierte Gruppe von Risikopatienten (Personen mit chronisch-respiratorischen oder kardiovaskulären Erkrankungen und Patienten ⩾ 65 Jahre).

Teilnehmer

In die Studie eingeschlossen wurden 356 Patienten mit typischer Influenzasymptomatik von weniger als zwei Tagen Dauer. Als typische Symptome einer Influenza galten das Vorliegen von Fieber (⩾ 37,8 °C für Personen unter 65 Jahren und ⩾ 37,2 °C für Personen ⩾ 65 Jahre) und von mindestens zwei der folgenden Symptome: Myalgien, Kopfschmerzen, Husten, Halsentzündung. Das Alter der Studienteilnehmer betrug im Mittel 37,2 Jahre (Spannweite: 12 bis 81 Jahre). Beide Behandlungsgruppen waren bezüglich des Alters, des Anteils influenzapositiver Patienten, und des Rauchstatus vergleichbar. 277 Patienten (78 %) hatten eine im Labor gesicherte Influenzadiagnose

(96 % Influenza A H3N2 und 4 % Influenza B). 32 Patienten (9 %) wurden als Hochrisikogruppe für Influenzakomplikationen definiert. Schwangere und Frauen mit potentieller Schwangerschaft während des Verlaufs der Studie wurden vorher ausgeschlossen.

Intervention

Die Patienten wurden entweder auf eine Behandlung mit 10 mg inhaliertem Zanamivir oder Placebo 2 x täglich für insgesamt fünf Tage randomisiert. 174 Patienten erhielten Zanamivir und 182 Placebo. Die randomisierte Zuteilung erfolgte mittels eines Computercodes der Herstellerfirma. Verpackung und Beschaffenheit von Zanamivir bzw. Placebo waren identisch. Die Beobachtungsdauer der Studie betrug insgesamt 28 Tage.

Zielgrößen

Primärer Endpunkt war die Dauer bis zum Nachlassen der typischen Influenzasymptome (in Tagen): Fieber < 37,8 °C, Abwesenheit bzw. Präsenz leichter Krankheitssymptome für mindestens 24 Stunden (Kopf-, Muskel und Gelenkschmerzen, Husten, Halsentzündung). Als sekundäre Endpunkte wurden die Zeit bis zum Nachlassen der Symptome ohne Verbrauch von symptomlindernder Begleitmedikation, die Dauer bis zur Wiederaufnahme täglicher Aktivitäten, der Schweregrad der Symptome laut Einschätzung der Studienleiter und die Menge des Verbrauchs von Begleitmedikamenten definiert. Subjektive Einschätzungen wurden von den Teilnehmenden in einem Protokoll vermerkt. Die Untersucher registrierten den Verbrauch von Antibiotika und das Auftreten von Komplikationen.

Vorzeitiges Ausscheiden aus der Studie

Drei Placebopatienten (zwei aufgrund UW, einer aus anderen Gründen) und vier Patienten aus der Zanamivirgruppe (zwei aufgrund UW, zwei aus anderen Gründen) unterbrachen die Einnahme der Studienmedikation. Diese Personen konnten jedoch überzeugt werden, in der Studie zu bleiben und die Protokolle weiter zu führen. Drei weitere Patienten unter Placebo waren Lost-To-Follow-Up und wurden deshalb nicht bis zum Ende der Studie beobachtet. Dieses traf auch auf vier Patienten unter Zanamivir zu (zwei aufgrund von UW, einer aus anderen Gründen und einer als Lost-To-Follow-Up).

Ergebnisse

Sowohl in der ITT-Population als auch in der Gruppe der Patienten mit bestätigter Influenzadiagnose wurde eine Reduktion klinisch relevanter Symptome um 2,5 Tage (95 % KI 0,74; 3,5 bzw. 1,0; 4,0) nach Inhalation von Zanamivir beobachtet (7,5 Tage unter Placebo vs. fünf Tage). In der Hochrisikogruppe war die Zeit bis zum Nachlassen der typischen Symptome mit 11,5 Tagen zwar deutlich länger als in der Gesamtpopulation, jedoch erreichten die Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsarmen keine statistische Signifikanz. Zanamivirpatienten kehrten eher zu alltäglichen Aktivitäten zurück als Placebopatienten (7 Tage vs. 8,5 Tage; 95 % KI 0; 4,0). Nach Einschätzung der die Studie begleitenden Forscher war der Schweregrad der Influenzasymptome bei den IPP signifikant niedriger (p = 0,02). Die Patienten registrierten statistisch signifikante Reduktionen für alle untersuchten Krankheitssymptome mit Ausnahme von nasalen Beschwerden. Die Einnahme von Begleitmedikamenten wie Paracetamol und Hustensäften war innerhalb der ersten 14 Tage in der Zanamivirgruppe um 25 % bzw. 37 % niedriger als unter Placebo.

Zanamivir wurde gut toleriert. Das Auftreten von UW war in allen Gruppen vergleichbar hoch und nicht schwerwiegend (25 % Zanamivir vs. 35 % Placebo). Die von den Patienten berichteten Ereignisse waren Bronchitis, Sinusitis, Pharyngitis, Pneumonie und gastrointestinale Nebenwirkungen (Diarrhöe, Übelkeit und Erbrechen).

Komplikationen der Influenza

Pulmonale Komplikationen bzw. ausgedehnte Infektionen mit Befall von Lunge, Ohr, Nase oder Hals waren selten (insgesamt bei 101 Patienten). In der ITT-Population war der Unterschied zwischen Zanamivir- und Placebogruppe mit 11 % (95 % KI 1,0; 20,0) statistisch signifikant (34 % vs. 23 %). Die Unterschiede in den beiden anderen Populationen erreichten aufgrund der niedrigen Inzidenz von Komplikationen jedoch keine statistische Signifikanz.

JADAD-Score / Methode der Randomisierung: JADAD 5 / Kategorie A

Tabelle 7: Ergebnisse zu Mäkelä et al. 2000 (10 mg inhaliertes Zanamivir 2 x / Tag vs. Placebo).

	N = 356		
JADAD-Score	5		
Anzahl der beteiligten Studienzentren (N)	12		
Vorzeitiger Abbruch, N (Verum / Placebo)	8 / 6		
Influenzapositiv	78 %		
	„Intention-To-Treat"-Population	Influenzapositive Population	Risikopatienten
Zeit (Tage) bis zum Nachlassen der Grippesymptome Diff. Median Placebo - Verum (95 % KI)	2,5 (0,75; 3,5)	2,5 (1,0; 4,0)	-
Zeit (Tage) bis zur Rückkehr zu täglichen Aktivitäten Diff. Median Placebo - Verum (95 % KI)	1,5 (0; 4)	-	-
Komplikation der Infektion, %-Differenz (Placebo – Verm) bzw. OR / RR (95 % KI)	11 % (1; 20)	9 % (-2; 20)	28^% (-14; 70)
Unerwünschte Wirkungen %-Differenz (Placebo – Verum) bzw. OR / RR (95 % KI)	10 %	-	-

95 % KI = 95 % Konfidenzintervall. OR = Odds Ratio. RR = Relatives Risiko.l

Murphy KR, Eivindson A, Pauksens K et al.: **Efficacy and safety of inhaled zanamivir for the treatment of influenza in patients with asthma or chronic obstructive pulmonary disease: A double-blind, randomised, placebo-controlled, multicentre study.** In: Clin Drug Invest (2000), 20(5), S. 337-349[161]

Design

Es handelt sich um eine multizentrische doppeltblinde RCT mit insgesamt 159 Zentren aus 15 Ländern (USA, Kanada, Europa, Chile, Südafrika). Untersucht wurde die Wirksamkeit von Zanamivir zur Behandlung der Influenza in einer Gruppe von Patienten mit Asthma und COPD, die zwischen April 1998 und Februar 2000 in die Studie aufgenommen wurden. Die Auswertungspopulation war die Gruppe der Patienten mit gesicherter Influenzadiagnose.

Teilnehmer

In die Studie eingeschlossen wurden 525 Patienten mit Asthma und / oder COPD sowie einer typischen Influenzasymptomatik von ≤ 36 Stunden Dauer (22 Stunden im arithmetischen Mittel). 57 % der Patienten hatten moderates oder schweres Asthma und 71 % eine schwere oder moderate COPD. Als typische Krankheitssymptome galten Fieber ⩾ 37,8 °C plus mindestens zwei der folgenden Symptome: Myalgien, Kopfschmerzen, Husten und Halsentzündung. Das Alter der Studienteilnehmer betrug im Mittel zwischen 36 und 40 Jahren (mindestens zwölf Jahre). 313 Teilnehmer (60 %) hatten eine im Labor gesicherte Influenzadiagnose (91 % Influenza A und 9 % Influenza B). Grundlegende Eigenschaften der Population verteilten sich zu Beginn der Studie gleichmäßig auf die einzelnen Behandlungsarme. Schwangere und stillende Frauen, Frauen ohne sichere Kontrazeption, immunkompromittierte Personen, Patienten mit Verdacht auf bakterielle Infektionen der Atemwege, kürzliche Anwendung antiviraler Medikamente gegen Influenza, kürzliche Teilnahme an einer klinischen Studie, Alkohol- oder Drogenmissbrauch, psychiatrischen Erkrankungen oder einem gesundheitlichem Zustand, der eine erfolgreiche Durchführung der Studie in Frage stellen könnte, wurden aus der Studie ausgeschlossen. Eine COPD aufgrund einer Bronchiektasie, zystischen Fibrose oder Bronchiolitis obliterans war ebenfalls ein Ausschlussgrund.

Intervention

Die Patienten erhielten entweder eine Behandlung mit 10 mg inhaliertem Zanamivir (262 Patienten) oder Placebo (263 Patienten) zweimal täglich für fünf Tage. Die randomisierte Zuteilung erfolgte

mittels eines internen Computercodes. Verpackung und Beschaffenheit von Zanamivir bzw. Placebo waren identisch (20 mg Laktose + 5 mg Zanamivir bzw. 25 mg Laktose 2 x täglich für insgesamt fünf Tage). Die gesamte Beobachtungsdauer der Studie betrug 28 Tage.

Zielgrößen

Als primärer Endpunkt wurde die Dauer bis zum Nachlassen typischer Influenzasymptome (in Tagen) festgelegt. Sekundäre Endpunkte waren die Zeit bis zum Nachlassen typischer Influenzasymptome ohne Gebrauch symptomlindernder Medikamente, Schweregrad der Symptome, tägliche Körpertemperatur während der Behandlung, Anzahl der Tage mit Schlafstörungen und das Auftreten von Komplikationen. Komplikationen wurden durch den Verbrauch von Antibiotika bzw. eine Änderung der respiratorischen Medikation gegen Asthma bzw. COPD definiert. Des Weiteren wurden das FEV1 und der PEF als sekundäre Endpunkte verglichen. Der Schweregrad der Symptome (eingeschätzt auf einer vierstufigen Skala), Höhe des Fiebers, Abnahme der Symptome und die Ergebnisse der Lungenfunktionsprüfung wurden von den Studienteilnehmern in einem Studienprotokoll vermerkt.

Vorzeitiges Ausscheiden aus der Studie

37 Patienten unterbrachen vorzeitig die Medikamenteneinnahme. Vier Patienten im Placeboarm verweigerten die Beendigung der Studie aufgrund von UW. Acht (davon fünf in der Verumgruppe) widerriefen nachträglich ihr Einverständnis. Acht Placebo- und sieben Zanamivirpatienten waren Lost-To-Follow-Up. Drei (davon einer aus der Zanamivirgruppe) verletzten das Studienprotokoll und vier bzw. drei Patienten aus jeder Gruppe schieden aus anderen Gründen aus.

Ergebnisse

In der IPP wurde eine Reduktion klinisch relevanter Symptome von 1,5 (95 % KI 0,5; 3,25) Tagen nach Inhalation von Zanamivir beobachtet (7 unter Placebo vs. 5,5 Tage bei Behandlung mit Zanamivir). Unter der zusätzlichen Bedingung, dass die Patienten keine zusätzliche Medikation zur Linderung der Influenzasymptome eingenommen hatten, betrug der Unterschied zwischen Zanamivir und Placebo 2,5 Tage (10 vs. 7,5 Tage; 95 % KI -0,25; 5,5). Asthmastatus bzw. COPD beeinflussten die Wirksamkeit von Zanamivir nicht. In der Gruppe der Patienten, die Asthma hatten (n = 263, 84 %) wurde die Wirksamkeit mit einer Reduktion um 1,75 Tage (7,25 vs. 5,5 Tage) und für COPD-Patienten (n = 64, 20 %) um 1,5 Tage (7,5 vs. 6 Tage) angegeben. Bei den 62 Patienten (20 %) mit einer Immunisierung gegen Influenza betrug der Unterschied zwischen Zanamivir und Placebo 1,25 Tage und bei den nicht geimpften Patienten zwei Tage. Die einzelnen Symptome (Husten, Kopfschmerzen, Halsentzündung, Myalgie, Fieber) nahmen alle schneller ab, wenn die Patienten der Zanamivirgruppe zugeteilt worden waren (zwischen 0,5 und 2 Tagen) und die Schwere der Symptome wurde in dieser Gruppe als geringer bewertet. Schlafstörungen waren unter Zanamivir gegenüber Placebo um einen Tag verringert (von drei auf zwei Tage, p = 0,04). Auch die durchschnittliche maximale tägliche Temperatur war in der Zanamivir- etwas niedriger als in der Placebogruppe (37,3 ± 0,5°C vs. 37,5 ± 0,7 °C).

Komplikationen der Influenza

38 % in der Zanamivir- und 42 % in der Placebogruppe berichteten mindestens eine Komplikation unter der Behandlung mit Zanamivir oder Placebo. Ein Asthmaanfall bzw. eine Sinusitis traten in beiden Gruppen gleich häufig auf (zu 7 % bzw. 5 %). Neun Patienten (3 %) in der Zanamivirgruppe verglichen mit 26 (10 %) unter Placebo erlitten eine Bronchitis. Komplikationen der Influenzainfektion, die zu einer Änderung des Verbrauchs respiratorischer Medikamente bzw. zur Einnahme von Antibiotika führten, waren in der Verumgruppe um 58 % reduziert (RR = 0,42; 95 % KI 0,18; 0,96), doch war das Auftreten derartiger Komplikationen ein seltenes Ereignis (in 4 % in der Zanamivirgruppe vs. 10 % unter Placebo).

Als schwere Komplikation wurden drei (1 %) bzw. sieben (3 %) Ereignisse gewertet. Drei (1 %) vs. sechs Patienten (2 %) in der Placebogruppe mussten im Verlauf der Studie hospitalisiert werden.

Sicherheit

Zanamivir wurde gut toleriert. Es zeigten sich keine hämatologischen Abnormalitäten in der Zanamivirgruppe. Sechs Patienten (2 % in der Zanamivir- vs. 0 % in der Placebogruppe) hatten erhöhte Leberwerte. Bei drei dieser Patienten waren erhöhte Werte jedoch schon zu Beginn der Studie gemessen worden. 23 UW (9 %) in beiden Gruppen wurden von den Versuchsleitern als potentielle Folge der Studienmedikation gewertet. Lediglich ein Fall mit akutem Asthma wurde auf die

Einnahme von Zanamivir zurückgeführt. Schwere Komplikationen in den Behandlungsgruppen wurden nicht der Medikation mit Zanamivir zugeschrieben.

Bezüglich der Lungenfunktionsprüfung ergaben sich keine Unterschiede im durchschnittlichen FEV1 und PEF am sechsten bzw. 28. Tag nach Messung in der Klinik. Ein kleiner, jedoch statistisch signifikanter Anstieg des Morgen-PEF und Abend-PEF wurde von den Patienten gemessen (346,1 vs. 333,1 l / min, p = 0,01 bzw. 357 vs. 343,9 l / min, p = 0,007). In der ITT-Population zeigten 13 % der Zanamivir- und 14 % der Placebopatienten einen Abfall im FEV1 von mehr als 20 % sowie 2 % der Zanamivir- bzw. 3 % der Placebopatienten einen Abfall von mehr als 40 %. Ein Abfall im PEF ⩾ 20 % wurde von 6 % bzw. 4 % der Patienten berichtet.

Kommentar

Die Zuteilung zu den Behandlungsgruppen per Computercode blieb bis zum Ende der Auswertung verblindet.

JADAD-Score / Methode der Randomisierung: JADAD 5 / Kategorie A

Tabelle 8: Ergebnisse zu Murphy et al. 2000 (10 mg Zanamivir 2 x / Tag vs. Placebo).

	N = 525	
JADAD-Score	5	
Anzahl der beteiligten Studienzentren (N)	159	
Vorzeitiger Abbruch, N (Verum / Placebo)	16 / 21	
Influenzapositiv	60 %	
	„Intention-To-Treat“-Population	Influenzapositive Population
Zeit (Tage) bis zum Nachlassen der Grippesymptome Diff. Median Placebo - Verum (95 % KI)	-	1,5 (0,5; 3,25)
Antibiotikaeinnahme, %-Differenz; RR (95 % KI)	6 %, RR = 0,42 (0,18; 0,96)	-
Unerwünschte Wirkungen, %-Differenz (Placebo – Verum)	0 %	-

95 % KI = 95 % Konfidenzintervall. RR = Relatives Risiko.

Boivin G, Goyette N, Hardy I, Aoki F, Wagner A, Trottier S.: **Rapid antiviral effect of inhaled zanamivir in the treatment of naturally occurring influenza in otherwise healthy adults.** In: J Infect Dis (2000;), 81(4), S. 1471-1474[24]

Design

Bei dieser Studie handelt es sich um eine Teilauswertung der kanadischen MIST-Studie (MIST= Management of Influenza in the Southern Hemisphere Trials). Untersucht wurde die Wirksamkeit von Zanamivir bei der Behandlung der Influenza A in einem Subsample von Erwachsenen während der Influenzasaison 1997 / 1998. Die Auswertungspopulation war ausschließlich die Gruppe von IPP.

Teilnehmer

Es wurden 35 Patienten mit typischer Influenzasymptomatik in die Studie eingeschlossen. Eine Influenzainfektion wurde beim Vorliegen von Fieber (⩾ 37,8 °C oder ≥ 37,2 °C bei Personen ≥ 65 Jahren) und mindestens zwei der folgenden Symptome angenommen: Myalgien, Kopfschmerzen, Husten oder Halsentzündung. Das Alter der Studienteilnehmer betrug mindestens zwölf Jahre. Personen mit chronisch-respiratorischen, kardiovaskulären oder renalen Erkrankungen konnten in die Studie aufgenommen werden. 27 Patienten (77 %) hatten eine im Labor gesicherte Influenzadiagnose von Influenza A H3.

Intervention

Die IPP erhielten entweder 10 mg inhaliertes Zanamivir (17 Patienten) oder Placebo (zehn Patienten) über fünf Tage. Die gesamte Beobachtungsdauer der Studie betrug 14 Tage.

Zielgrößen

Als primärer Endpunkt wurde die Dauer bis zum Verschwinden bzw. mildem Vorliegen typischer Influenzasymptome (in Tagen) festgelegt. Die in diesem Artikel untersuchten sekundären Endpunkte waren die Höhe des viralen Titers, gemessen als AUC und die Zeit bis zur letzten influenzapositiven Virenkultur. Rachenabstriche zur kulturellen Untersuchung wurden alle zwölf Stunden vor jeder erneuten Einnahme der Studienmedikation genommen. Die Höhe des Fiebers und die Schwere der Symptome wurden von den Studienteilnehmern viermal täglich in den fünf Tagen der Medikation und zweimal täglich in den folgenden neun Tagen in einem Protokoll registriert.

Vorzeitiges Ausscheiden aus der Studie

Diese Möglichkeit wurde nicht diskutiert.

Ergebnisse

In der IPP wurde bei Einnahme von Zanamivir eine Reduktion klinisch relevanter Symptome von 9,5 auf fünf Tage beobachtet (p = 0,35). Nach Adjustierung für den Zeitpunkt der Zensierung, Virentiter zu Beginn der Studie und die Zeit zwischen Symptom- und Therapiebeginn betrug dieser Unterschied 11,6 vs. 5,3 Tage, was einer Verkürzung der Zeit bis zum Nachlassen der Symptome um 54 % entspricht (p = 0,03). Über die gesamte Beobachtungsdauer der Studie war unter Zanamivir eine Reduktion des viralen Titers zu beobachten. Der antivirale Effekt setzte bereits nach der ersten Zanamivirdosis ein, während die Gruppe der Placebopatienten initial einen Anstieg des viralen Titers verzeichneten. In der Placebogruppe wurde der maximale Virentiter nach zwölf bis 24 Stunden (d.h. 48 bis 60 Stunden nach Symptombeginn) erreicht. Die Zeit bis zur letzten positiven Kultur bzw. Polymerase-Kettenreaktion (PCR) waren bei Einnahme von Zanamivir um 18 Stunden (96 vs. 78 Stunden) bzw. um zwölf Stunden (108 vs. 96 Stunden) verkürzt. Gegen Zanamivir resistente Stämme traten im Verlauf der Studie nicht auf.

Kommentar

Da es sich um eine Teilauswertung der MIST-Studie an einer kleinen Stichprobe (N = 27, IPP) handelte, wurden nur wenige Informationen zur Methodik gegeben und keine weiteren Ausführungen zur Randomisierungs- und Verblindungsmethode sowie zum vorzeitigen Ausscheiden von Teilnehmern gemacht. Obwohl die Zeit bis zum Nachlassen der wichtigen Influenzasymptome als primärer Endpunkt genannt wird, liegt der Fokus eher auf der viralen Analyse der Rachenabstriche der Patienten. Unklar bleibt, warum bei der Einzeldarstellung der Ergebnisse der Suszeptibilitätsprüfung nur 17 Patienten (statt 27 wie in den Methoden erwähnt) aufgeführt werden.

JADAD-Score / Methode der Randomisierung: JADAD 2 / Kategorie C

Tabelle 9: Ergebnisse zu Boivin et al. 2000 (10 mg Zanamivir 2 x / Tag vs. Placebo).

	N = 35	
JADAD-Score	2	
Anzahl der beteiligten Studienzentren (N)	Unklar	
Vorzeitiger Abbruch, N (Verum / Placebo)	Nicht angegeben	
Influenzapositiv	77 %	
	„Intention-To-Treat"-Population	Influenzapositive Population
Zeit (Tage) bis zum Nachlassen der Grippesymptome, Diff. Median Placebo - Verum (p-Wert)	-	4,5 (p > 0,05)

Hedrick JA, Barzilai A, Behre U et al.: **Zanamivir for treatment of symptomatic influenza A and B infection in children five to twelve years of age: a randomized controlled trial.** In: Pediatr Infect Dis J (2000), 19(5), S. 410-417 [101]

Design

Die Studie war als multizentrische doppeltblinde RCT in 67 Zentren aus den USA, Kanada sowie Europa / Israel angelegt und wurde im Winter 1998 / 1999 durchgeführt. Untersucht wurde die Wirksamkeit von Zanamivir zur Behandlung der Influenza bei Kindern. Als primäre Auswertungspopulation wurde die ITT-Population definiert. Auswertungen wurden jedoch auch für die Gruppe der Patienten mit einer gesicherten Influenzadiagnose durchgeführt.

Teilnehmer

In die Studie eingeschlossen wurden 471 Kinder mit einer typischen Influenzasymptomatik von ≤ 36 Stunden Dauer (20,8 ± 9,1 Stunden im arithmetischen Mittel). Als typische Krankheitssymptome galten Fieber ⩾ 37,8 °C ohne Anzeichen für eine bakterielle Infektion. Das mittlere Alter der

Studienteilnehmer betrug im Mittel 8,8 ± 2,3 Jahre (Spannweite: vier bis zwölf Jahre). Bei 346 Patienten (73 %) war die Influenzadiagnose im Labor gesichert (65 % Influenza A und 35 % Influenza B). Grundlegende Eigenschaften der Population waren zu Beginn der Studie gleichmäßig auf die einzelnen Behandlungsarme verteilt. Eine bekannte Hypersensitivität gegen die Studienmedikation, kürzliche Anwendung antiviraler Medikamente gegen Influenza, kürzliche Teilnahme an einer klinischen Medikamentenstudie, Erkrankung an zystischer Fibrose, immunkompromittierter Zustand und eine gesundheitliche Verfassung, die eine erfolgreiche Durchführung der Studie in Frage stellen könnte, waren Ausschlussgründe für die Teilnahme. Mädchen im gebärfähigen Alter mussten einen negativen Schwangerschaftstest und die Einnahme von Kontrazeptiva nachweisen. Außerdem mussten Teilnehmer nach einer Schulung ausreichende Fähigkeiten im richtigen Umgang mit dem Diskhaler demonstrieren können.

Intervention

Die Patienten wurden entweder auf 10 mg inhaliertes Zanamivir (224 Patienten) oder Placebo (247 Patienten) zweimal täglich für fünf Tage randomisiert. Die randomisierte Zuteilung erfolgte mittels eines internen Computercodes. Verpackung und Beschaffenheit von Zanamivir bzw. Placebo waren identisch (20 mg Laktose + 5 mg Zanamivir bzw. 25 mg Laktose 2 x täglich für insgesamt fünf Tage). Die gesamte Beobachtungsdauer der Studie betrug 28 Tage.

Zielgrößen

Primärer Endpunkt war die Dauer bis zum Nachlassen typischer Influenzasymptome (in Tagen). Diese wurden als Abwesenheit von Fieber und Abwesenheit bzw. leichtes Vorliegen von Husten, Myalgie, Halsentzündung, Fieberschauern und Kopfschmerzen für drei aufeinander folgende Untersuchungen definiert. Sekundäre Endpunkte waren die Zeit bis zum Nachlassen typischer Influenzasymptome ohne zusätzlichen Gebrauch von symptomlindernden Medikamenten, Zeit bis zur Wiederaufnahme von Routinetätigkeiten, Hustensymptomatik zwischen dem zweiten und fünften Tag der Studie, Gebrauch von symptomlindernder Medikation, Gebrauch von Antibiotika und das Auftreten von Komplikationen.

Der Schweregrad der Symptome (Husten eingeschätzt auf einer vierstufigen Skala, alle anderen klassifiziert als präsent bzw. abwesend / mild) und die Höhe des Fiebers, wurden von den Eltern der Kinder zweimal täglich für insgesamt 14 Tage in einem Protokoll vermerkt. Der Verbrauch von Begleitmedikamenten sowie das Auftreten von UW oder Influenzakomplikationen wurden von den Studienleitern bei jedem Besuch im Studienzentrum registriert.

Vorzeitiges Ausscheiden aus der Studie

16 Kinder unterbrachen die Studie vorzeitig. Jeweils vier Patienten in beiden Studienarmen widerriefen nachträglich ihr Einverständnis. Vier Placebopatienten waren Lost-To-Follow-Up. Zwei Placebopatienten verletzten das Studienprotokoll und ein Kind aus jeder Gruppe schied aus anderen Gründen aus.

13 Kinder unterbrachen die Einnahme der Studienmedikation aufgrund von UW (nur eins davon aus der Zanamivirgruppe), Widerruf der Einverständniserklärung (je drei), Loss-To-Follow-Up (eins in der Placebogruppe), Verletzungen des Studienprotokolls (zwei unter Placebo) bzw. aus anderen Gründen (zwei Placebo, eins Zanamivir).

Ergebnisse

In der IPP reduzierte Zanamivir die Zeit bis zum Nachlassen klinisch relevanter Influenzasymptome um 1,25 Tage (95% KI 0,5; 2,0; 5,25 Tage vs. 4 Tage). Unter der zusätzlichen Bedingung, dass die Patienten keine zusätzlichen Arzneien zur Linderung der Influenzasymptome eingenommen hatten, betrug der Unterschied zwischen Zanamivir und Placebo 1,5 Tage (6,5 vs. 5 Tage; 95 % KI 0,5; 2,25). Die korrespondierenden Ergebnisse in diesen beiden Populationen waren für eine Influenza-A-Infektion ein Tag Reduktion (0; 1,5) bzw. 0,75 Tage (-0,5; 2) und für eine Influenza-B-Infektion zwei Tage (1,5; 3,5) und 2,25 Tage (1,0; 3,5). In der ITT-Population fiel der Nutzen einer Zanamivirbehandlung (Influenza A und B) etwas geringer aus als in der Population der Teilnehmer mit kulturell gesicherter Diagnose (0,5 Tage (95% KI 0; 1,5) bzw. einem Tag (95 % KI 0; 1,75) Differenz bis zum Nachlassen der Symptome mit und ohne zusätzliche Einnahme symptomlindernder Medikamente). Zanamivirpatienten kehrten eher zu alltäglichen Routineaktivitäten mit einem Gewinn von einem Tag, p = 0,02 in der ITT-d influenzapositiven Population zurück. Sie verbrauchten signifikant weniger Begleitmedikation, hatten weniger schweren Husten (53 % vs. 69 %, p = 0,003

moderaten oder schweren Husten am zweiten Tag nach Beginn der Behandlung) und zeigten weniger Komplikationen im Verlauf der Influenza (16 % vs. 23 %, p > 0,05). Der Verbrauch von Antibiotika war ebenfalls niedriger unter den Teilnehmern mit Zanmivireinnahme, ohne jedoch statistische Signifikanz zu erreichen.

Sicherheit

Zanamivir wurde von den Kindern in der Studie gut toleriert. UW wurden von 26 % (Placebo) bzw. 21 % (Zanamivir) der Patienten berichtet. Nur zwölf Ereignisse (fünf Placebo, sieben Zanamivir) wurden direkt auf die Medikamenteneinnahme zurückgeführt. Gastrointestinale Nebenwirkungen (Übelkeit, Erbrechen, Diarrhöe) traten in beiden Gruppen in < 1 % bis 3 % der Fälle auf. Das Auftreten von Asthma (2 % Placebo, 1 % Zanamivir) oder Verschlechterungen eines Asthmazustands (1 % Placebo vs. < 1 % Zanamivir) waren seltene Ereignisse. Nur ein Patient brach die Studie aufgrund von UW infolge einer Zanamivireinnahme vorzeitig ab.

Gegen Zanamivir resistente Influenzastämme wurden im Verlauf der Therapie nicht beobachtet.

Kommentar

Die Zuteilung zu den Behandlungsgruppen per Computercode blieb bis zum Ende der Datenerhebung verblindet.

JADAD-Score / Methode der Randomisierung: JADAD 5 / Kategorie A

Tabelle 10: Ergebnisse zu Hederick et al. 2000 (10 mg Zanamivir 2 x / Tag vs. Placebo).

	N = 471	
JADAD-Score	5	
Anzahl der beteiligten Studienzentren (N)	67	
Vorzeitiger Abbruch, N (Verum / Placebo)	5 / 11	
Influenzapositiv	73 %	
	„Intention-To-Treat“-Population	Influenzapositive Population
Zeit (Tage) bis zum Nachlassen der Grippesymptome Diff. Median Placebo - Verum (95 % KI)	0,5 (0; 1,5)	1,25 (0,5; 2,0)
Antibiotikaeinnahme, %-Differenz (p-Wert)	3 % (p > 0,05)	-
Unerwünschte Wirkungen, %-Differenz (Placebo – Verum)	- 1 %	-

95 % KI = 95 % Konfidenzintervall.

Hayden FG, Gubareva LV, Monto AS et al.: **Inhaled zanamivir for the prevention of influenza in families.** In: N Engl J Med (2000), 343(18), S. 1282-1289.[94]

Design

In dieser Studie wurde in erster Linie die Wirksamkeit von Zanamivir bei der Prävention der Influenza A und B in Familien während der Influenzasaison 1998 / 1999 untersucht. Ein zweiter Teil der Studie umfasste jedoch auch die Behandlung des Indexfalls mit Zanamivir. Die Auswertungspopulation für den Therapieteil war die Gruppe der Patienten mit positiver Influenzadiagnose.

Teilnehmer

In die Studie eingeschlossen wurden 799 Familien, in denen ein Indexfall mit einer typischen Influenzasymptomatik von ≤ 36 Stunden Dauer aufgetreten war (N = 321). Eine typische Symptomatik wurde beim Vorliegen von mindestens zwei der folgenden Symptome angenommen: Fieber ⩾ 37,8 °C, Fiebrigkeit, Husten, Kopfschmerzen, Halsentzündung, Myalgien. Das mittlere Alter der Studienteilnehmer betrug im Mittel zwischen 18,9 und 20 Jahren. 157 Patienten (48,9 %) hatten eine im Labor gesicherte Influenzadiagnose (66 % Influenza A, 34 % Influenza B). Grundlegende Eigenschaften der Population verteilten sich zu Beginn gleichmäßig auf die einzelnen Behandlungsarme. Eine bekannte Hypersensitivität gegen die Studienmedikation, kürzliche Anwendung antiviraler Medikamente gegen Influenza, immunkompromittierter Zustand, Stillen und Alter unter fünf Jahren waren Ausschlussgründe. Frauen und Mädchen im gebärfähigen Alter mussten einen negativen Schwangerschaftstest und die Einnahme von Kontrazeptiva nachweisen.

Intervention

Die Patienten wurden entweder auf 10 mg inhaliertes Zanamivir (78 Patienten) oder Placebo (79 Patienten) zweimal täglich für fünf Tage randomisiert. Die gesamte Beobachtungsdauer der Studie betrug 28 Tage.

Zielgrößen

Für den Behandlungsteil der Studie war die Dauer bis zum Nachlassen typischer Influenzasymptome (in Tagen) der einzige untersuchte Endpunkt.

Vorzeitiges Ausscheiden aus der Studie

Zwei Teilnehmer (einer Zanamivir, einer Placebo) unterbrachen die Einnahme der Studienmedikation. Drei Patienten aus der Zanamivir- und drei aus der Placebogruppe brachen die Studie vorzeitig ab. Eine Person aus der Placebogruppe widerrief nachträglich ihr Einverständnis. Ein Placebo- und ein Zanamivirpatient waren Lost-To-Follow-Up. Je ein Patient aus jeder Gruppe verletzte das Protokoll und ein Teilnehmer aus der Zanamivirgruppe unterbrach die Studie aufgrund von UW.

Ergebnisse

Bei der Behandlung der influenzapositiven Indexfälle reduzierte Zanamivir die Zeit bis zum Nachlassen klinisch relevanter Influenzasymptome um 2,5 Tage (5 vs. 7,5 Tage, p = 0,01).

Sicherheit

UW wurden nicht separat für den Therapieteil der Studie dargestellt, doch waren diese in der Studie insgesamt gering und moderat. Gegen Zanamivir resistente Influenzastämme wurden im Verlauf der Untersuchung nicht beobachtet.

Kommentar

Der Hauptfokus lag auf der Prävention einer Influenzainfektion in Familien, in denen ein Influenzafall aufgetreten war. Deswegen fällt die Darstellung des Behandlungserfolgs bei den Indexfällen eher knapp aus.

Die Studie wird als randomisiert beschrieben, jedoch wurden keine Details zur Methode der Randomisierung und Verblindung sowie zur Sicherstellung der Verblindung bis zum Studienende gegeben. Obwohl nicht explizit erwähnt, kann eine identische Beschaffenheit der Studienmedikation vermutet werden (s.o.).

JADAD-Score / Methode der Randomisierung: JADAD 3 / Kategorie C

Tabelle 11: Ergebnisse zu Hayden et al. 2000 (10 mg Zanamivir 2 x / Tag vs. Placebo).

	N = 321	
JADAD-Score	3	
Anzahl der beteiligten Studienzentren (N)	15	
Vorzeitiger Abbruch, N (Verum / Placebo)	4 / 4	
Influenzapositiv	49 %	
	„Intention-To-Treat“-Population	Influenzapositive Population
Zeit (Tage) bis zum Nachlassen der Grippesymptome Diff. Median Placebo - Verum (p-Wert)	-	2,5 (p = 0,01)

Ison MG, Gnann JW, Jr., Nagy-Agren S et al.: **Safety and efficacy of nebulized zanamivir in hospitalized patients with serious influenza.** In: Antivir Ther (2003), 8(3), S. 183-190.[112]

Design

Bei dieser Studie handelt es sich um eine multizentrische doppeltblinde RCT aus sieben US-Zentren. Untersucht wurde die Wirksamkeit und Sicherheit bei der Behandlung von Patienten mit Zanamivir, die mit schweren Influenzainfektionen hospitalisiert wurden. Ihre Aufnahme erfolgte zwischen Januar 1998 und April 1999.

Teilnehmer

In die Studie eingeschlossen wurden 41 Patienten, die aufgrund einer schweren Influenzainfektion und einer Influenzasymptomatik von maximal vier Tagen Dauer hospitalisiert worden waren. Das Alter der Studienteilnehmer betrug im Mittel zwischen 61 und 67 Jahren (mindestens zehn Jahre). 39 Patienten (95,1 %) hatten eine im Labor gesicherte Influenzadiagnose (Influenza A mit Ausnahme

eines Falls). Grundlegende Eigenschaften der Population waren zu Beginn der Studie gleichmäßig auf die einzelnen Behandlungsarme verteilt. Die Teilnehmer mussten mindestens einen der folgenden klinischen Befunde zeigen: ein neues Infiltrat auf der Röntgen-Thorax-Aufnahme, neu eingetretener respiratorischer Distress (Dyspnoe oder schwerer Husten), ein Abfall im alveolar-arteriellen Sauerstoffgradienten von mindestens 15 mm Hg und / oder eine arterielle O_2-Sättigung von ≤ 90 % nach transkutaner Oximetrie bei Raumtemperatur. Ausschlussgründe für die Studie waren Schwangerschaft oder Stillen, bekannte Hypersensitivität gegen NI, Zustand nach Intubation oder ein klinischer Zustand mit vermutetem baldigem Exitus.

Intervention

Die Patienten wurden auf folgende Behandlungsarme randomisiert: 16 mg inhaliertes Zanamivir (mit Salin, 20 Patienten) oder Placebo (reines Salin, 21 Patienten) viermal täglich für fünf Tage. Alle Patienten erhielten zudem 2 x täglich 100 mg Rimantadin oral (bzw. 1 x 100 mg täglich für Personen im Alter von ⩾ 65 Jahren oder Patienten mit hepatischer Dysfunktion oder Nierenversagen). Die randomisierte Zuteilung erfolgte mittels eines internen Computercodes. Die Beobachtungsdauer der Studie betrug 28 Tage.

Zielgrößen

Primärer Endpunkt war die Abwesenheit der Virenfreisetzung nach den ersten drei Tagen der Behandlung. Sekundäre Endpunkte umfassten Dauer der Freisetzung und Menge der freigesetzten Viren, die Ausbildung von resistenten Stämmen, Fieberdauer, Dauer des Krankenhausaufenthalts, zusätzlicher Sauerstoffverbrauch, Zeit bis zur Normalisierung der Sauerstoffsättigung, Schweregrad des Hustens, Komplikationen und die Zeit bis zur Wiederaufnahme alltäglicher Routinetätigkeiten. Die Teilnehmer wurden täglich aufgrund klinischer Parameter untersucht. Körpertemperatur, Atemfrequenz, arterielle Sauerstoffsättigung, Sauerstoffverbrauch, Medikationen, zwischenzeitliche Infektionen, Schweregrad des Hustens (auf einer vierstufigen Skala) und klinische Labordaten wurden täglich erfasst. Das Aktivitätsmuster des Virus wurde während und nach der Behandlung (wenn der Patient hospitalisiert blieb) gemessen. Zudem wurde der PEF vor und nach der ersten Inhalation der Studienmedikation erfasst.

Vorzeitiges Ausscheiden aus der Studie

Zwei Patienten waren zu Beginn der Studie influenzanegativ und wurden deshalb nur in die Analyse der Medikamentensicherheit einbezogen. Nur 61 % der Teilnehmer beendeten die Studie mit der vollständigen Nachverfolgung bis zum 28. Tag. Insgesamt sechs Teilnehmer brachen die Therapie vorzeitig ab. Drei starben (zwei Zanamivir, ein Placebo). Fünf Patienten waren Lost-To-Follow-Up und sechs weitere (vier Zanamivir, zwei Placebo) verließen die Klinik vorzeitig, da sich ihr Zustand verbessert hatte.

Ergebnisse

Die Rate der Virenfreisetzung war unter Zanamivir + Rimantadin nicht signifikant gegenüber der Placebogruppe gesunken. Die Zeit bis zu einem negativen Virennachweis war unter Zanamivir um zwei Tage reduziert, jedoch erreichte auch dieser Unterschied keine statistische Signifikanz. Die sekundären klinischen Outcomeparameter zeigten im Vergleich zwischen den beiden Gruppen keine signifikanten Unterschiede. 21 Rachenabstriche wurden auf Resistenzen überprüft. Resistente Stämme gegen Rimantadin wurden in drei Proben von Patienten unter Rimantadin-Monotherapie isoliert. Resistenzen gegen Zanamivir traten nicht auf.

Sicherheit

Zanamivir wurde von den meisten Patienten gut toleriert. UW wurden von 76 % der Zanamivir- und 70 % der Rimantadin- + Placebopatienten berichtet (kein signifikanter Unterschied). Nur sieben Ereignisse (drei davon in der Zanamivirgruppe) wurden als schwer gewertet, davon wurde ein Ereignis (retrosternales Brennen mit Dyspnoe) potentiell der Einnahme von Zanamivir zugeschrieben. Dieser Patient unterbrach die weitere Einnahme der Studienmedikation.

Kommentar

Die Studie wurde 1999 nach der Zulassung von Zanamivir vorzeitig abgebrochen und hatte deswegen keine ausreichende statistische Aussagekraft, um signifikante Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsgruppen nachzuweisen.

Die gleiche Beschaffenheit der Studienmedikationen wird nicht explizit erwähnt, kann nach Beschreibungen aus früheren Studien jedoch angenommen werden. Es wird explizit darauf hingewiesen, dass die Verpackung der Studienmedikation räumlich getrennt von den Untersuchungszentren erfolgte. Die Zuteilung zu den Behandlungsgruppen erfolgte per Computercode und blieb bis zum Ende der Auswertung verblindet.

JADAD-Score / Methode der Randomisierung: JADAD 4 / Kategorie A

Tabelle 12: Ergebnisse zu Ison et al. 2003 (16 mg Zanamivir 4 x / Tag vs. Placebo).

	N = 41	
JADAD-Score	4	
Anzahl der beteiligten Studienzentren (N)	7	
Vorzeitiger Abbruch, N	20	
Influenzapositiv	95 %	
	„Intention-To-Treat“-Population	Influenzapositive Population
Tage (Tage) bis zu negativem Virennachweis, Differenz Placebo - Verum (p-Wert)	-	2 (p > 0,05)
Komplikationen (N Verum vs. Placebo)	2 / 2	-
Unerwünschte Wirkungen, %-Differenz (Placebo – Verum, p-Wert)	6 % (p > 0,05)	-

Puhakka T, Lehti H, Vainionpaa R et al.: **Zanamivir: a significant reduction in viral load during treatment in military conscripts with influenza.** In: Scand J Infect Dis (2003), 35(1), S. 52-58.[187]

Design

Die Studie wurde als doppeltblinde RCT in sechs finnischen Militärgarnisonen durchgeführt. Die Rekrutierung der Studienteilnehmer erfolgte während der zwei Influenzasaisons Winter 2000 und Winter 2001. Es wurde die Wirksamkeit von Zanamivir bei der Behandlung der Influenza in dem lokalen Setting einer Kaserne untersucht. Die primäre Auswertungspopulation war die Gruppe von Patienten mit einer gesicherten Influenzadiagnose. Sekundärpopulation für einige Auswertungen war die ITT-Population. Die gesamte Population wurde zur Evaluation der Sicherheitsaspekte bei der Zanamiviranwendung herangezogen.

Teilnehmer

588 Patienten mit Verdacht auf Influenza wurden in die Studie eingeschlossen. Im arithmetischen Mittel betrug die Dauer der Symptome bis zur Einnahme der ersten Dosis der Studienmedikation 23,6 ± 11,4 Stunden in der Zanamivir- und 24,5 ± 11,4 Stunden in der Placebogruppe. 435 Patienten (74 %) hatten eine im Labor gesicherte Influenzadiagnose (99 % Influenza A, 1 % Influenza B). Der vorherrschende Subtyp von Influenza A war im Winter 2000 H3N2 sowie 2001 H1N1, was den jeweils vorherrschenden Typen der entsprechenden Grippesaison in Finnland entsprach. Das Alter der Studienteilnehmer betrug im Mittel ca. 19 Jahre. Die Teilnehmer waren fast ausschließlich männlich und hatten zu 98 % keine weiteren chronischen Erkrankungen. Grundlegende Eigenschaften der Population verteilten sich zu Beginn der Studie gleichmäßig auf die einzelnen Behandlungsarme. Ausschlusskriterien für die Teilnahme an der Studie wurden nicht explizit definiert.

Intervention

Die Patienten wurden 1:1 auf eine Behandlung mit 10 mg inhaliertem Zanamivir (293 Patienten) oder Placebo (295 Patienten) zweimal täglich für insgesamt fünf Tage randomisiert. Die randomisierte Zuteilung erfolgte mittels eines internen Computercodes. Die Beschaffenheit von Zanamivir bzw. Placebo wurde als identisch bezeichnet (5 mg Zanamivir in Laktose oder reine Laktose). Die Beobachtungsdauer der Studie betrug insgesamt 28 Tage.

Zielgrößen

Primärer Endpunkt war die Zeit bis zum Nachlassen der typischen Influenzasymptome (in Tagen). Als Nachlassen typischer Symptome wurde definiert: Fieber < 37,8 °C und das Fehlen bzw. die Präsenz

nur leichter Krankheitssymptome für mindestens 24 Stunden (Kopf-, Muskel- und Gelenkschmerzen, Husten, Halsentzündung). Als sekundäre Endpunkte wurden die Zeit bis zum Nachlassen der Symptome ohne Einnahme symptomlindernder Begleitmedikamente, ein negativer Virennachweis im Labor nach 8, 24 und 48 Stunden, Komplikationen der Influenza und Einnahme von Antibiotika infolge von Komplikationen festgelegt. Die subjektive Einschätzung des Schweregrads von Influenzasymptomen (Kopfschmerzen, Halsentzündung, Husten, Myalgien, nasale Symptome, Schwäche, Fiebrigkeit, Appetitverlust und Gesamtbild) wurde von den Studienteilnehmern auf einer vierstufigen Skala viermal täglich in den ersten drei Tagen und zweimal täglich bis zum Ende der Studie in einem Protokoll vermerkt. Außerdem wurden von den Untersuchern das Auftreten von Komplikationen und der Verbrauch von Antibiotika und anderen Medikamenten registriert.

Vorzeitiges Ausscheiden aus der Studie

Neun Placebopatienten und fünf Patienten aus der Zanamivirgruppe beendeten die Studie vorzeitig. Gründe für ein Ausscheiden waren UW (ein Placebopatient), Rücknahme der Einverständniserklärung (drei Placebo, ein Zanamivir), Loss-To-Follow-Up (vier Placebo, ein Zanamivir) und sonstige Gründe (ein Placebo, drei Zanamivir).

Ergebnisse

In der Gruppe der Patienten mit bestätigter Influenzadiagnose wurde eine Reduktion klinisch relevanter Symptome um 0,33 Tage (95 % KI -0,17; 1,0) nach Inhalation von Zanamivir gemessen (2 Tage vs. 2,33 Tage). Das korrespondierende Ergebnis für ein Nachlassen klinisch relevanter Symptome ohne zusätzliche Einnahme von Medikamenten betrug 0,83 Tage (95 % KI 0,33; 1,5). In der ITT-Population waren die Ergebnisse vergleichbar hoch (2,17 vs. 2,67 Tage; Differenz 0,5 Tage, 95 % KI 0; 0,83 bzw. 3,17 vs. 3,83 Tage; Differenz 0,67 Tage; 95 % KI 0; 1,17). Bei den Zanamivirpatienten wurde schneller ein negativer Virennachweis erbracht als bei Placebopatienten. Nach 24 Stunden waren bei 34 % der Patienten unter Zanamivir gegenüber 27 % der Placebopatienten keine Influenzaviren mehr im Rachenabstrich nachweisbar ($p = 0,03$) und nach 48 Stunden 56 % aus der Placebogruppe gegenüber 29 % unter Zanamivir ($p \leq 0,001$). Die subjektive Einschätzung der Probanden, nach wie viel Tagen sie sich ‚wie vor der Infektion gefühlt hatten, ergab für die Zanamivirpatienten eine statistisch nicht signifikante Reduktion von 1,83 Tagen ($p = 0,1$). Nach Einschätzung der Untersucher gab es am ersten und am sechsten Tag der Behandlung keinen Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen in der Gesamtbewertung des Schweregrads der Symptome.

Zanamivir wurde gut toleriert. Das Auftreten von UW war in beiden Gruppen vergleichbar hoch (52 % Zanamivir vs. 51 % Placebo). UW waren mild bis moderat und mit den normalen Folgen einer Influenzainfektion vereinbar: Berichtete Ereignisse (Zanamivir vs. Placebo) waren Sinusitis (6 % vs. 10 %), Tonsillitis (4 % vs. 3 %), Pneumonie (3 % vs. 1 %), Diarrhöe (je 2 %), Hämorrhagie im Hals (je 2 %), Muskelschmerzen (2 % vs. 0 %), Fieber (2 % vs. 0 %) und Husten (1 % vs. 2 %). Der Gebrauch des Diskhalers wurde von der jungen Bevölkerung in dieser Studie nahezu vollständig als ‚leicht' bzw. ‚sehr leicht' beschrieben.

Komplikationen der Influenza

Die Inzidenz von Influenzakomplikationen und von Komplikationen mit zusätzlichem Antibiotikagebrauch war in beiden Gruppen vergleichbar hoch (52 % in der Zanamivir- und 51 % in der Placebogruppe bzw. 42 % vs. 39 %).

Kommentar

Die Studie umfasste eine männliche, junge und ansonsten gesunde Population von Soldaten in Kasernen, also im Rahmen eines lokal begrenzten Settings.

JADAD-Score / Methode der Randomisierung: JADAD 5 / Kategorie A

Tabelle 13: Ergebnisse zu Puhakka et al. 2003 (10 mg Zanamivir 2 x / Tag vs. Placebo).

	N = 588	
JADAD-Score	5	
Anzahl der beteiligten Studienzentren (N)	6	
Vorzeitiger Abbruch, N (Verum / Placebo)	5 / 9	
Influenzapositiv	74 %	
	„Intention-To-Treat"-Population	Influenzapositive Population
Zeit (Tage) bis zum Nachlassen der Grippesymptome Diff. Median Placebo - Verum (95 % KI)	0,5 (0; 0,83)	0,33 (-0,17; 1,0)
Zeit bis zur Rückkehr zu ‚Zustand wie vor Infektion', Diff. Median Placebo - Verum (p-Wert)	-	1,83 (p > 0,05)
Antibiotikaeinnahme, %-Differenz (Placebo – Verum)	- 3 %	-
Unerwünschte Wirkungen, %-Differenz (Placebo – Verum)	- 1 %	-

5.3.2.2.2 Kontrollierte Studien Oseltamivir

Nicholson KG, Aoki FY, Osterhaus ADME et al.: **Efficacy and safety of oseltamivir in treatment of acute influenza: A randomised controlled trial.** In: Lancet (2000), 355(9218), S. 1845-1850. [168]

Design

Die Studie war als doppeltblinde RCT angelegt und umfasste insgesamt 63 Zentren in Europa (51 Zentren), Kanada (elf) und China (eins). Die Rekrutierung der Studienteilnehmer erfolgte während der Influenzasaison Januar bis März 1998. Es wurde die Wirksamkeit von Oseltamivir bei der Behandlung der Influenza untersucht. Die primäre Auswertungspopulation bestand aus IPP mit mindestens einer Dosis der Studienmedikation. Die sekundäre Auswertungspopulation war die Population nach ursprünglicher Randomisierung (ITT).

Teilnehmer

In die Studie eingeschlossen wurden 726 ansonsten gesunde Patienten zwischen 18 und 65 Jahren mit einer typischen Influenzasymptomatik von weniger als 36 Stunden Dauer. Als typische Symptome einer Influenza galten das Vorliegen von Fieber ≥ 38 °C, von mindestens einem der folgenden respiratorischen Symptome (Husten, Halsentzündung oder nasale Beschwerden) und mindestens einem der folgenden konstitutionellen Symptome: Myalgie, Kopfschmerzen, Krankheitsgefühl, Müdigkeit oder Schwitzen / Frösteln). Das Alter der Studienteilnehmer betrug im Mittel zwischen 36,7 und 38,2 Jahren. Bei 475 Patienten (66 %) wurde nachträglich im Labor eine Influenza gesichert (zu 92 % Influenza A H3N2, 2 % Influenza B). Grundlegende Eigenschaften der Population waren zu Beginn der Studie gleichmäßig auf die einzelnen Behandlungsarme verteilt. Ausschlusskriterien umfassten eine Influenzaimpfung in den letzten zwölf Monaten, aktive chronische Erkrankungen oder eine Infektion mit HIV, Einnahme von Steroiden oder Immunsuppressiva und eine Vorgeschichte von Alkohol- oder Drogenmissbrauch. Frauen mussten einen negativen Schwangerschaftstest vorweisen und Kontrazeptionsmaßnahmen ergreifen.

Intervention

Die Teilnehmer wurden entweder auf eine Behandlung mit 75 mg Oseltamivir p.o. (per os; 243 Patienten), 150 mg Oseltamivir p.o. (244 Patienten) oder Placebo (239 Patienten) 2 x täglich für insgesamt fünf Tage randomisiert. Die randomisierte Zuteilung erfolgte mittels eines Computercodes. Die Beobachtungsdauer der Studie betrug insgesamt 21 Tage.

Zielgrößen

Primärer Endpunkt war die Dauer von der Einnahme der Studienmedikation bis zum Nachlassen der Grippesymptome in Tagen, definiert als Verschwinden bzw. lediglich leichtes Vorliegen sämtlicher Grippesymptome für mindestens 24 Stunden. Als sekundäre Endpunkte wurden der Schweregrad der Symptome, die Schlafqualität, die Freisetzung von Influenzaviren und die Einnahme von Antibiotika infolge typischer Grippekomplikationen (Otitis media, Bronchitis, Sinusitis und Pneumonie) festgelegt. Die Patienten registrierten ihre Körpertemperatur, Schwergrad der Grippesymptome (Husten, nasale Beschwerden, Halsentzündung, Müdigkeit, Kopfschmerzen, Fiebergefühl und Myalgie auf einer vierstufigen Skala) 2 x täglich für insgesamt 21 Tage. In den ersten fünf Tagen vermerkten die Teilnehmer auf einer zehnstufigen visuellen Analogskala (VAS) zudem die Qualität ihres Schlafs und ihre Fähigkeit, normalen Aktivitäten nachzugehen. Nasopharyngeale Abstriche an den Tagen 2, 4, 6 und 8 wurden zum Nachweis des Influenzavirus verwandt.

Vorzeitiges Ausscheiden aus der Studie

Sieben von 726 Patienten nahmen keine Studienmedikation ein (nachgewiesen durch Zählung der Kapseln) und wurden deshalb bereits vorher aus der Auswertung ausgeschlossen. 38 weitere Patienten schieden vorzeitig aus. Davon beendeten 15 Patienten (sechs Placebo, drei Oseltamivir 75 mg, sechs Oseltamivir 150 mg) die Studie aufgrund UW vorzeitig. 23 Patienten wurden nicht bis zum Ende der Studie beobachtet. Drei mit Oseltamivir 150 mg waren Lost-To-Follow-Up. Die weiteren schieden aus persönlichen Gründen aus (fünf Placebo, einer Oseltamivir 75 mg, vier Oseltamivir 150 mg), verletzten das Studienprotokoll (vier Placebo, vier Oseltamivir 75 mg, einer Oseltamivir 150 mg) oder zeigten eine frühzeitige Besserung (einer Oseltamivir 150 mg). Diese Patienten standen nur für die Analyse der Sicherheit von Oseltamivir zur Verfügung.

Ergebnisse

Sowohl in der ITT-Population als auch in der Gruppe der Patienten mit bestätigter Influenzadiagnose wurde eine Reduktion der Dauer der Influenzainfektion unter Oseltamivir beobachtet. In der Gruppe der IPP betrug der Unterschied 29,1 Stunden (p = 0,02) für Oseltamivir 75 mg und 34,7 Stunden (p = 0,01) für Oseltamivir 150 mg im Vergleich zu Placebo. In der ITT-Population waren diese Unterschiede mit 18,5 (p = 0,05) und 26,7 Stunden (p = 0,03) nicht ganz so hoch. Ein höherer Nutzen wurde für Oseltamivirpatienten beobachtet, die innerhalb der ersten 24 Stunden seit Symptombeginn die Studienmedikation eingenommen hatten (75 mg Oseltamivir: 42,5 Stunden (p = 0,02), 150 mg: 46,3 Stunden (p = 0,01) in der Gruppe der IPP und 37,8 Stunden (p = 0,03) bzw. 34,6 Stunden (p = 0,05) in der ITT-Population). Oseltamivirpatienten aus der IPP kehrten eher zu normaler Schlafqualität zurück (204 Stunden vs. 170 Stunden, p = 0,02 für Oseltamivir 75 mg und 204 vs. 159 Stunden, p = 0,01 für Oseltamivir 150 mg). In der ITT-Population waren die Unterschiede zwischen Placebo und Oseltamivir sogar noch höher (50 Stunden bzw. 45 Stunden) und ebenfalls statistisch signifikant. Eine Behandlung mit Oseltamivir führte zu einem besseren Symptomscore, einer kürzeren Hustendauer, kürzeren Zeit bis zur Fieberlosigkeit und einem geringeren Verbrauch von Paracetamol sowohl in der ITT-Population als auch in der IPP. Die Unterschiede waren in den beiden Auswertungspopulationen überwiegend statistisch signifikant, nicht jedoch bei der Analyse des Paracetamolverbrauchs. Die medianen Virustiter waren in den beiden Oseltamivirgruppen während der ersten vier Tage um 30 % bis 40 % niedriger als in der Gruppe der Placebopatienten.

Oseltamivir wurde generell gut toleriert. UW führten im Vergleich zu Placebo nicht zu einem erhöhten vorzeitigen Ausscheiden aus der Studie. Unerwünschte gastrointestinale Wirkungen wurden in den beiden Gruppen unter Oseltamivir zu Beginn der Behandlung gehäuft beobachtet, verschwanden i.d.R. jedoch nach ein bis zwei Tagen. Gastrointestinale Wirkungen waren Übelkeit (Placebo 4 % und Oseltamivir 75 mg bzw. 150 mg je 12 %) und Erbrechen (3 %, 10 % und 9 %).

Komplikationen der Influenza

Die Häufigkeiten des Antibiotikagebrauchs (Placebo vs. Oseltamivir 75 mg vs. Oseltamivir 150 mg) aufgrund einer infektiösen Komplikation der Influenza (Otitis media, Sinusitis, Pneumonie oder Bronchitis) betrugen 5 %, 0,6 % und 3,2 % in der IPP sowie 4,3 %, 2,5 % und 4,9 % in der ITT-Population (p-Werte aufgrund unregelmäßiger Verschreibung nicht berechnet).

Kommentar

Zur Verpackung und Beschaffenheit der Studienmedikationen sowie zur Sicherstellung der Verblindung bis zum Ende der Studie wurden keine expliziten Angaben gemacht.

JADAD-Score / Methode der Randomisierung: JADAD 4 / Kategorie C

Tabelle 14: Ergebnisse zu Nicholson et al. 2000 (75 mg Oseltamivir 2 x / Tag vs. Placebo).

	N = 726	
JADAD-Score	4	
Anzahl der beteiligten Studienzentren (N)	63	
Vorzeitiger Abbruch, N (Verum / Placebo)	15 / 8	
Influenzapositiv	66 %	
	„Intention-To-Treat“-Population	Influenzapositive Population
Zeit (h) bis zum Nachlassen der Grippesymptome, Diff. Median, Placebo - Verum (p-Wert)	18,5 (p = 0,05)	29,1 (p = 0,02)
Antibiotikaeinnahme, %-Differenz (Placebo – Verum)	1,8 %	4,4 %
Übelkeit, %-Differenz (Placebo – Verum)	- 8 %	
Erbrechen, %-Differenz (Placebo – Verum)	- 7 %	

h = Stunde.

Treanor JJ, Hayden FG, Vrooman PS et al.: **Efficacy and safety of the oral neuraminidase inhibitor oseltamivir in treating acute influenza: A randomized controlled trial.** In: JAMA (2000), 283(8), S. 1016-1024.[226]

Design

Bei dieser Studie handelt es sich um eine multizentrische doppeltblinde RCT mit 60 Zentren in den USA. Die Rekrutierung der Teilnehmenden erfolgte während der Influenzasaison Januar bis März 1998. In der Studie wurde die Wirksamkeit von Oseltamivir bei der Behandlung der Influenza untersucht. Die primäre Auswertungspopulation bestand aus IPP mit mindestens einer Dosis der Studienmedikation. Sekundäre Auswertungspopulation war die gesamte Population mit mindestens einer Dosis der Studienmedikation.

Teilnehmer

In die Studie eingeschlossen wurden 629 ansonsten gesunde Patienten zwischen 18 und 65 Jahren mit einer typischen Influenzasymptomatik von weniger als 36 Stunden Dauer (im Mittel 24 bis 27 Stunden). Als typische Symptome einer Influenza galten das Vorliegen von Fieber ≥ 38 °C, von mindestens einem respiratorischen Symptom (Husten, Halsentzündung oder nasale Beschwerden) und mindestens einem der folgenden konstitutionellen Symptome: Myalgie, Kopfschmerzen, Krankheitsgefühl, Müdigkeit oder Schwitzen / Frösteln. Das Alter der Studienteilnehmer betrug im Mittel zwischen 32 und 33 Jahren. Bei 374 Patienten (59,6 %) wurde nachträglich im Labor die Diagnose einer Influenzainfektion gesichert (92 % Influenza A H3N2 und 1,4 % Influenza B). Grundlegende Eigenschaften der Population verteilten sich zu Beginn der Studie gleichmäßig auf die einzelnen Behandlungsarme. Ausschlusskriterien umfassten eine Influenzaimpfung in den vorangegangen zwölf Monaten, aktive chronische Erkrankungen oder eine Infektion mit HIV, die systemische Einnahme von Steroiden oder Immunsuppressiva und die Vorgeschichte eines Alkohol- oder Drogenmissbrauchs. Frauen mussten einen negativen Schwangerschaftstest vorweisen.

Intervention

Die Patienten wurden, stratifiziert nach Zentrum und Rauchstatus, auf einen von drei Behandlungsarmen randomisiert: 75 mg Oseltamivir p.o. (211 Patienten), 150 mg Oseltamivir p.o. (209 Patienten) oder Placebo (209 Patienten) 2 x täglich für insgesamt fünf Tage. Die randomisierte Zuteilung erfolgte mittels eines automatisierten Telefonkontakts, der als einziger Zugang zum Zuteilungsschlüssel besaß. Die Studienmedikationen waren von identischer Beschaffenheit, und alle

an der Studie beteiligten Personen blieben bis zum Ende gegenüber der Zuteilung verblindet. Die Beobachtungsdauer betrug insgesamt 21 Tage.

Zielgrößen

Primärer Endpunkt war die Dauer der Erkrankung von der Einnahme der Studienmedikation bis zum Nachlassen der Grippesymptome in Tagen. Das Ende der Grippeerkrankung wurde definiert als Nachlassen (d.h. Verschwinden oder leichtes Vorliegen für mindestens 24 Stunden) sämtlicher Grippesymptome. Als sekundäre Endpunkte wurden der Schweregrad aller Symptome (Symptom-score), die Menge der freigesetzten Viren im Nasenrachenabstrich, Dauer und Schwere individueller Grippesymptome, das Auftreten typischer Grippekomplikationen (Otitis media, Bronchitis, Sinusitis und Pneumonie) sowie die Zeit bis zur Rückkehr zu einem normalen Gesundheitsstatus bzw. zu täglichen Aktivitäten festgelegt.

Die Patienten registrierten ihre Körpertemperatur und den Schweregrad von sieben typischen Grippesymptomen (Husten, nasale Beschwerden, Halsentzündung, Müdigkeit, Kopfschmerzen, Fiebergefühl und Myalgie) auf einer vierstufigen Skala 2 x täglich für insgesamt 21 Tage. In den ersten fünf Tagen registrierten die Teilnehmer zudem eine Einschätzung ihres allgemeinen Gesundheitszustands und ihre Fähigkeit, normalen Aktivitäten nachzugehen, auf einer elfstufigen VAS. Nasopharyngeale Abstriche an den Tagen 0, 1, 3, 5 und 7 wurden zum Nachweis des Influenzavirus verwandt.

Vorzeitiges Ausscheiden aus der Studie

Zwei Patienten schieden vor Einnahme der ersten Dosis der Studienmedikation aus. Sie wurden nicht in die Analyse eingeschlossen. Infolge eines Fehlers bei der Verteilung der Studienmedikation kam es zu einer Änderung der randomisierten Zuteilung: Je ein Patient aus der Placebogruppe erhielt 75 mg bzw. 150 mg Oseltamivir. Ein Teilnehmer aus der Gruppe mit 75 mg Oseltamivir erhielt fälschlicher-weise 150 mg und ein anderer Placebo. Ein weiterer Patient bekam statt 150 mg nur 75 mg Oseltamivir. Die Auswertung der Wirksamkeit von Oseltamivir erfolgte nach ursprünglicher Randomisierung und die Analyse der Sicherheit nach der tatsächlich eingenommenen Studien-medikation. Für jeweils vier Teilnehmer aus jeder Gruppe lagen keine Sicherheitsdaten vor, so dass sie in dieser Analyse nicht berücksichtigt werden konnten. 46 weitere Patienten schieden vorzeitig aus. 21 Patienten (sieben Placebo, acht Oseltamivir 75mg, sechs Oseltamivir 150 mg) kehrten nicht zur Nachuntersuchung ins Studienzentrum zurück (Lost-To-Follow-Up). Zwölf verweigerten die weitere Medikamenteneinnahme (drei Placebo, vier Oseltamivir 75 mg, fünf Oseltamivir 150 mg). Acht Patienten beendeten die Studie aufgrund UW vorzeitig (ein Placebo, ein Oseltamivir 75 mg, sechs Oseltamivir 150 mg), vier verletzten das Studienprotokoll (je zwei Patienten aus den beiden Oseltamivirgruppen) und ein Teilnehmer aus der Gruppe mit 75 mg Oseltamivir zeigte frühzeitig eine Besserung seines Krankheitszustands.

Ergebnisse

Sowohl in der ITT-Population als auch in der Gruppe der Patienten mit bestätigter Influenzadiagnose wurde unter Oseltamivir eine Reduktion der Dauer der Influenzainfektion beobachtet. In der Gruppe der IPP betrug dieser Unterschied 31,8 Stunden ($p < 0,001$) für Oseltamivir 75 mg und 33,4 Stunden ($p = 0,006$) für Oseltamivir 150 mg im Vergleich zu Placebo. In der ITT-Population waren die Unterschiede mit 20,7 Stunden ($p < 0,004$) und 22,7 Stunden ($p = 0,004$) nicht ganz so hoch. Oseltamivirpatienten aus der IPP kehrten eher zu normalen Aktivitäten zurück (Differenz von 68 Stunden, $p = 0,02$ für Oseltamivir 75 mg und von 45 Stunden, $p = 0,05$ für Oseltamivir 150 mg). In der ITT-Population betrugen die Unterschiede zwischen Placebo und Oseltamivir 57 Stunden ($p = 0,01$) bzw. 28 Stunden ($p = 0,1$). Eine Behandlung mit Oseltamivir führte zu einem niedrigeren Gesamtscore für den Schweregrad von Influenzasymptomen und einer schnelleren Rückkehr zu einem normalen Gesundheitsstatus (178 vs. 132 vs. 154 Stunden in der IPP und 178 vs. 134 vs. 155 Stunden in der ITT-Population). Der von den Teilnehmern berichtete Schweregrad, die Dauer der Influenzasymptome und die Höhe des Fiebers waren in den Verumgruppen niedriger als unter Placebo (keine Berechnung von statistischen Tests). Die Dauer von Husten und Myalgien zeigte in der IPP unter Oseltamivir eine deutliche Verkürzung (angegeben als Placebo vs. 75 mg Oseltamivir vs. 150 mg Oseltamivir): 55 Stunden vs. 31 Stunden vs. 40 Stunden (entspricht einer Reduktion um 43 % bzw. 27 %) sowie 28 vs. 16 vs. 19 Stunden (Reduktion um 42 % bzw. 32 %). Eine Stichprobe von Patienten mit einer positiven Influenzadiagnose und Rachenabstrichen an den Tagen 1, 3 und 5 (N = 211) zeigte in allen Behandlungsgruppen einen deutlichen Abfall im mittleren Virustiter während der ersten fünf Tage,

jedoch erreichte der Unterschied zwischen Placebo- und den beiden Oseltamivirgruppen keine statistische Signifikanz. Der Verbrauch von Paracetamol war niedriger in den beiden Oseltamivir-gruppen (Median von 4 g bis 4,5 g pro Person) im Vergleich zu den Placebopatienten (5,5 g pro Person).

Oseltamivir wurde generell gut vertragen und schwere UW infolge der Studienmedikation wurden nicht beobachtet. UW des oberen Gastrointestinaltrakts (Übelkeit und Erbrechen) wurden unter Oseltamivir gehäuft festgestellt. Übelkeit wurde von 7,4 % der Placebopatienten, 17 % der Patienten mit 75 mg Oseltamivir sowie 19 % der Patienten mit 150 mg Oseltamivir geschildert (p = 0,002 bzw. p < 0,001). Die entsprechenden Häufigkeiten für Erbrechen waren 3,4 %, 13,1 % und 15,1 % (p < 0,001). Die gastrointestinalen Wirkungen waren jedoch nur bei einem Patienten, der 150 mg Oseltamivir eingenommen hatte, so schwer, dass sie zum vorzeitigen Abbruch der Studie führten.

Komplikationen der Influenza

Sekundäre, infektiöse Komplikationen (Otitis media, Sinusitis, Pneumonie oder Bronchitis) waren in der IPP-Gruppe seltene Ereignisse (insgesamt 36 Vorfälle bei 374 Patienten). Sie traten unter Oseltamivir jedoch seltener als unter Placebo auf (15 % vs. 9 % vs. 5 %, mit einem p-Wert von 0,03 beim Vergleich Placebo vs. Oseltamivir (kombiniert). Eine Sinusitis wurde bei elf (Placebo) bzw. sechs (Oseltamivir 75 mg) und vier Patienten (Oseltamivir 150 mg) beobachtet und eine Bronchitis bei acht, fünf und zwei Patienten. Otitis media und eine Pneumonie traten nur bei jeweils einem Patienten auf, von denen beide Placebo erhalten hatten. Der Gebrauch von Antibiotika war unter Oseltamivir reduziert (Placebo 11 % vs. Oseltamivir 75 mg 6 % vs. Oseltamivir 150 mg 3 %, p = 0,05 für Placebo vs. kombinierte Oseltamiviranwendung).

JADAD-Score / Methode der Randomisierung: JADAD 5 / Kategorie A

Tabelle 15: Ergebnisse zu Treanor et al. 2000 (75 mg Oseltamivir 2 x / Tag vs. Placebo).

	N = 629	
JADAD-Score	5	
Anzahl der beteiligten Studienzentren (N)	60	
Vorzeitiger Abbruch, N (Verum / Placebo)	16 / 11	
Influenzapositiv	59,6 %	
	„Intention-To-Treat"-Population	Influenzapositive Population
Zeit (h) bis zum Nachlassen der Grippesymptome, Diff. Median, Placebo - Verum (p-Wert)	20,7 (p < 0,004)	31,8 (p < 0,001)
Zeit (h) bis zur Rückkehr zu täglichen Aktivitäten, Diff. Median Placebo - Verum (p-Wert)	57 (p = 0,01)	68 (p = 0,02)
Antibiotikaeinnahme, %-Differenz (Placebo – Verum (kombiniert), p-Wert)	5 % (p = 0,05)	
Übelkeit, %-Differenz (Placebo – Verum, p-Wert)	- 9,6 (p = 0,002)	
Erbrechen, %-Differenz (Placebo – Verum, p-Wert)	-9,7 (p < 0,001)	

h= Stunde.

Whitley RJ, Hayden FG, Reisinger KS et al.: **Oral oseltamivir treatment of influenza in children.** In: Pediatr Infect Dis J (2001), 20(2), S. 127-133.[237]

Design

Bei dieser Studie handelt es sich um eine multizentrische doppeltblinde RCT mit 80 nordamerikanischen Zentren (70 in den USA sowie zehn in Kanada) während der Influenzasaison 1998 / 1999. In der Studie wurde die Wirksamkeit von Oseltamivir bei der Behandlung von Kindern mit einer Influenzainfektion untersucht. Die primäre Auswertungspopulation bestand aus IPP mit mindestens einer Dosis der Studienmedikation. Die sekundäre Auswertungspopulation war die gesamte Population mit mindestens einer Dosis der Studienmedikation.

Teilnehmer

In die Studie eingeschlossen wurden 698 ansonsten gesunde Patienten im Alter von eins bis zwölf Jahren mit einer typischen Influenzasymptomatik von weniger als 48 Stunden Dauer (im Mittel 26,7 bis 28 Stunden). Als typische Symptome einer Influenzainfektion galten das Vorliegen von Fieber ≥ 37,8 °C und mindestens einem respiratorischen Symptom (Husten oder Schnupfen). Das mittlere Alter der Studienteilnehmer betrug fünf Jahre. 452 Patienten (65 %) hatten eine im Labor gesicherte Influenzadiagnose (zu 67 % Influenza A und 33 % Influenza B). Grundlegende Eigenschaften der Population waren zu Beginn der Studie gleichmäßig auf die einzelnen Behandlungsarme verteilt.

Ausschlusskriterien umfassten eine Infektion mit RS-Viren, eine unzureichend kontrollierte systemische Erkrankung, Hospitalisierung von mehr als 24 Stunden Dauer, Immunsuppression (infolge der Einnahme entsprechender Medikamente, Organtransplantation, einer malignen Erkrankung oder einer HIV-Infektion), eine bekannte Allergie gegen Paracetamol, Durchführung einer Therapie gegen Influenza während der vorausgegangenen vier Wochen und die Teilnahme an einer klinischen Medikamentenstudie.

Intervention

Die Patienten wurden, stratifiziert nach Zentrum, auf Placebo (351 Patienten) oder flüssiges Oseltamivir 2 mg / kg Körpergewicht / Dosis (max. 100 mg / Dosis) p.o. (344 Patienten) 2 x täglich für insgesamt fünf Tage randomisiert. Die Beobachtungsdauer betrug insgesamt 28 Tage.

Zielgrößen

Primärer Endpunkt war die Dauer bis zum Nachlassen der Grippesymptome in Tagen, definiert als Verschwinden oder leichtes Vorliegen von Schnupfen und Husten, Rückkehr zu normaler Gesundheit und alltäglichen Aktivitäten sowie eine Körpertemperatur ≤ 37,2 °C für mindestens 24 Stunden. Sekundäre Endpunkte waren die Inzidenz sekundärer Komplikationen der Influenzainfektion (z.B. Otitis media), Schweregrad aller Symptome (Symptomscore), Schweregrad individueller Grippesymptome, Menge der Virenfreisetzung, Paracetamol- und Antibiotikaverbrauch. Die Körpertemperatur, der Schweregrad von 18 typischen Grippesymptomen auf einer vierstufigen Skala, die Fähigkeit, Schule / Kindergarten zu besuchen, eine Rückkehr zum normalen Gesundheitsstatus sowie die Medikamenteinnahme und Compliance mit der Studienmedikation wurden von Pflegekräften 2 x täglich für insgesamt zehn Tage und 1 x täglich bis zum 28. Tag in einem Protokoll vermerkt. Nasopharyngeale Abstriche wurden an den Tagen 0, 2, 4, 6 und 10 entnommen.

Vorzeitiges Ausscheiden aus der Studie

Drei Patienten schieden vor Einnahme der ersten Dosis der Studienmedikation aus. Sie wurden nicht in die Analyse eingeschlossen. Für zehn Placebopatienten und acht Patienten unter Oseltamivir lagen am Ende der Studie keine Angaben zur Wirksamkeit vor. 28 weitere Patienten (13 Placebo, 15 Oseltamivir) schieden vorzeitig aus der Studie aus und wurden nach dem letzten Datenpunkt zensiert. Gründe für eine unvollständige Datenlage bzw. ein vorzeitiges Ausscheiden wurden nicht erwähnt.

Ergebnisse

In der Gruppe der Patienten mit bestätigter Influenzadiagnose wurde bei Einnahme von Oseltamivir eine Reduktion der Dauer der Infektion von 36 Stunden ($p < 0{,}0001$) beobachtet. Dieser Unterschied war 24 Stunden nach Therapiebeginn erkennbar und dauerte an bis zum 20. Tag der Beobachtung. In der ITT-Population betrug der Unterschied bis zum Nachlassen der Symptome 21 Stunden (105 vs. 126 Stunden, $p = 0{,}0002$). Eine Behandlung mit Oseltamivir führte zu einem signifikant niedrigerem Gesamtscore für den Schweregrad der 18 Influenzasymptome und einer kürzeren Dauer bis zu ihrem Verschwinden (100 vs. 63 Stunden, $p < 0{,}0001$). Auch die individuellen Symptome Fieber, Husten und Schnupfen nahmen unter Behandlung mit Oseltamivir signifikant schneller ab (jeweils um 23 bis 32 Stunden). Vergleichbare Ergebnisse für die Analyse der Influenzasymptome wurden auch in der Subgruppe der Patienten mit Influenza-B-Infektion beobachtet. Der Verbrauch von Paracetamol war in der Oseltamivirgruppe um 31 % (40 mg / kg vs. 59 mg / kg) niedriger als in der Placebogruppe ($p = 0{,}002$). Die viralen Titer waren über den gesamten Verlauf der Studie niedriger, wenn die Patienten Oseltamivir eingenommen hatten. Am vierten Tag der Behandlung wurde bei 55 % der Oseltamivir- und bei 69 % der Placebopatienten ein positiver Virennachweis geführt. Zehn Patienten zeigten nach der Behandlung In-vitro-Resistenzen gegen Oseltamivir, doch unterschied sich ihr klinischer Verlauf nicht von dem der Patienten ohne Resistenz gegen NI.

Oseltamivir wurde gut toleriert, und die UW waren über beide Gruppen gleich verteilt. Die häufigste UW, Erbrechen, wurde häufiger unter Oseltamivir beobachtet (14,3 % vs. 8,5 %). Erbrechen führte bei < 1 % der Patienten zum vorzeitigen Abbruch der Studie. Eine Diarrhöe wurde etwas häufiger unter Placebo beobachtet (10,5 % vs. 8,8 %).

Komplikationen der Influenza

Die häufigste infektiöse Komplikation in der Gruppe der IPP war die Otitis media mit einer Inzidenz von 12 % in der Verum- und 21 % in der Placebogruppe (RR = 0,56, 95 % KI 0,36; 0,87). Die Inzidenz einer Otitis mit einer per Tympanometrie verifizierten Diagnose betrug 18,5 % vs. 9,3 % (Risikoreduktion um 50 %). Ebenso war der Verbrauch von Antibiotika infolge einer infektiösen

Komplikation in der Oseltamivirgruppe um 40 % niedriger (17 % Oseltamivir, 28 % Placebo). Zwei Patienten in der Placebogruppe mussten hospitalisiert werden, von denen sich ein Kind in einem dehydrierten Zustand befand und das zweite eine ätzende Substanz zu sich genommen hatte.

Kommentar

Maßnahmen zur Durchführung der Randomisierung wurden nicht erwähnt. Auch zur Verpackung und Beschaffenheit der Studienmedikationen sowie zur Sicherstellung der Verblindung bis zum Ende der Studie wurden keine expliziten Angaben gemacht. Es wurden keine detaillierten Gründe genannt, warum 46 Patienten die Studie nicht vollständig beendete bzw. unvollständige Daten vorliegen hatten.

JADAD-Score / Methode der Randomisierung: JADAD 2 / Kategorie C

Tabelle 16: Ergebnisse zu Whitley et al. 2001 (2 mg / kg KG Oseltamivir 2 x / Tag vs. Placebo).

	N = 698	
JADAD-Score	2	
Anzahl der beteiligten Studienzentren (N)	80	
Vorzeitiger Abbruch, N (Verum / Placebo)	23 / 23	
Influenzapositiv	65 %	
	„Intention-To-Treat"-Population	Influenzapositive Population
Zeit (h) bis zum Nachlassen der Grippesymptome, Diff. Median Placebo - Verum (p-Wert)	21 (p = 0,0002)	36 (p < 0,0001)
Antibiotikaeinnahme, %-Differenz (Placebo – Verum (kombiniert), p-Wert)	11 % (p = 0,005)	
Diarrhöe, %-Differenz (Placebo – Verum)	1,7 %	
Erbrechen, %-Differenz (Placebo – Verum)	- 5,8 %	

h = Stunde.

Li L, Cai B, Wang M, Zhu Y: **A double-blind, randomized, placebo-controlled multicenter study of oseltamivir phosphate for treatment of influenza infection in China.** In: Chin Med J (2003), 116(1), S. 44-48.[135]

Design

Die Studie war als multizentrische doppeltblinde RCT angelegt und umfasste insgesamt sieben Zentren in China. Die Rekrutierung der Studienteilnehmer erfolgte während der Influenzasaison Januar bis April 2001. Die Studie untersuchte die Wirksamkeit von Oseltamivir bei der Therapie der Influenza. Primäre Auswertungspopulation war die Gruppe der IPP mit mindestens einer Dosis der Studienmedikation. Personen nach ursprünglicher Randomisierung mit mindestens einer Dosis der Studienmedikation und mindestens einer Nachverfolgung bildeten die sekundäre Auswertungspopulation (ITT).

Teilnehmer

In die Studie eingeschlossen wurden 478 ansonsten gesunde Patienten zwischen 18 und 65 Jahren mit einer typischen Influenzasymptomatik von weniger als 36 Stunden Dauer. Als typische Symptome einer Influenza galten das Vorliegen von Fieber ≥ 37,8 °C und von mindestens zwei der folgenden Symptome (Husten, Schnupfen, Halsentzündung, Myalgie, Kopfschmerzen, Müdigkeit oder Schwitzen / Frösteln). Für die Analyse der Wirksamkeit von Oseltamivir wurden 451 Patienten eingeschlossen, in die Sicherheitsanalyse der Oseltamivireinnahme 459 Patienten. Das Alter der Teilnehmenden betrug im Mittel zwischen 30 und 32 Jahren. Bei 273 Patienten (60,5 %) wurde nachträglich im Labor eine Influenza gesichert (zu ca. zwei Dritteln Influenza A und einem Drittel Influenza B). Grundlegende Eigenschaften der Population waren zu Beginn der Studie gleichmäßig auf die einzelnen Behandlungsarme verteilt. Eine Impfung gegen Influenza in den vorangegangenen zwölf Monaten, eine wahrscheinliche bakterielle Infektion und die Einnahme von Steroiden oder Immunsuppressiva waren Ausschlusskriterien für die Studie. Frauen mussten einen negativen Schwangerschaftstest vorweisen und Kontrazeptionsmaßnahmen ergreifen.

Intervention

Die Patienten wurden auf 75 mg Oseltamivir p.o. (216 Patienten) oder Placebo (235 Patienten) 2 x täglich für insgesamt fünf Tage randomisiert. Die randomisierte Zuteilung erfolgte mithilfe sequentiell nummerierter Kodes, die vom Hersteller zur Verfügung gestellt wurden. Die Studienmedikationen waren identisch beschaffen und verpackt. Alle beteiligten Personen blieben bis zum Ende der Studie gegenüber der Gruppenzuteilung verblindet. Die Beobachtungsdauer betrug insgesamt 21 Tage.

Zielgrößen

Primärer Endpunkt war die Dauer der Erkrankung vom Beginn bis zum Nachlassen der Grippesymptome in Tagen. Als sekundäre Endpunkte wurden Dauer und Schweregrad der Grippesymptome, Verbrauch von Paracetamol, das Auftreten sekundärer Influenzakomplikationen und der Gebrauch von Antibiotika aufgrund einer Komplikation festgelegt. Die Patienten registrierten ihre Körpertemperatur und den Schweregrad folgender Krankheitssymptome (Husten, nasale Beschwerden, Halsentzündung, Müdigkeit, Kopfschmerzen, Myalgie und Schwitzen / Frösteln) auf einer vierstufigen Skala.

Vorzeitiges Ausscheiden aus der Studie

16 Teilnehmer (3,35 %) waren Lost-To-Follow-Up oder lehnten eine Weiterführung der Studie ab. Acht Personen wurden aufgrund einer Verletzung des Studienprotokolls ausgeschlossen (1,7 %).

Ergebnisse

In der Gruppe der IPP war die Dauer der Influenzainfektion unter Oseltamivir um 3,4 Stunden kürzer als in der Gruppe von Patienten, die Placebo eingenommen hatten (95 Stunden (95 % KI 84,5; 105,3) vs. 91,6 Stunden (80,2; 101,3)). Ebenso war die Dauer von Fieber (51,5 Stunden vs. 27,9 Stunden, p = 0,01) und Myalgien (36 vs. 35,5 Stunden, p = 0,04) unter Oseltamivir leicht verkürzt. Der Schweregrad von Fieber und Myalgien und der Schweregrad für den Gesamtscore von Influenzasymptomen war unter Oseltamivir im Vergleich zur Placebogruppe signifikant gesenkt. Darüber hinaus war der Anteil fiebriger Patienten in der Oseltamivirgruppe über den gesamten Verlauf der Studie niedriger als unter den Placebopatienten: Zu den Messpunkten 36 Stunden, 60 Stunden, 72 Stunden, 96 Stunden, 120 Stunden und 132 Stunden nach Einnahme der Studienmedikation wurden jeweils signifikante Unterschiede zwischen Verum- und Placebogruppe gemessen.

In der ITT-Population war der Unterschied bzgl. der Dauer bis zum Nachlassen aller Influenzasymptome mit 4,2 Stunden (87,7 Stunden; 95 % KI 77,1; 97,0 vs. 83,5 Stunden; 95 % KI 72,7; 94,0) vergleichbar hoch wie in der Gruppe der IPP. Die Unterschiede in der Symptomdauer für Fieber und Myalgie betrugen 3,8 Stunden (p = 0,02) bzw. 3,3 Stunden (p = 0,03). Darüber hinaus ergaben sich in der ITT-Population Unterschiede für die Dauer des Hustens (um 2,2 Stunden, p = 0,04) und der Müdigkeit (um zwei Stunden, p = 0,007). Der Anteil fiebriger Patienten seit Beginn der Behandlung mit Oseltamivir war nach 60 und 72 Stunden signifikant niedriger als unter Behandlung mit Placebo (jeweils p = 0,001).

Der Menge eingenommenen Paracetamols und der Anteil der Personen mit Paracetamoleinnahme war in beiden Populationen zwischen der Placebo- und Verumgruppe vergleichbar hoch.

Oseltamivir wurde gut toleriert. Insgesamt 58 Personen (40 womöglich assoziiert mit Studienmedikation) berichteten über das Auftreten von UW. Schwere Nebenwirkungen wurden nach Einnahme der Studienmedikation nicht beobachtet. Von gastrointestinalen (Übelkeit und Erbrechen), sowie neurologischen Symptomen (Schwindel, Schlaflosigkeit) und Ausschlag wurde häufiger in der Oseltamivirgruppe berichtet, jedoch erreichten die Unterschiede keine statistische Signifikanz.

Komplikationen der Influenza

Sekundäre Komplikationen der Influenza (definiert als Bronchitis, Sinusitis, Tonsillitis, Pneumonie oder Otitis media) waren seltene Ereignisse und ereigneten sich in beiden Untersuchungsgruppen mit vergleichbarer Häufigkeit (zu 5,2 % in der Oseltamivir- und zu 5 % in der Placebogruppe). Der Anteil von Personen, die aufgrund einer Influenzakomplikation Antibiotika eingenommen hatten, war in den beiden Behandlungsgruppen mit 3,7 % und 3,6 % ebenfalls gleich hoch. Auch in der ITT-Population wurden keine Unterschiede im Hinblick auf sekundäre Influenzakomplikationen oder Antibiotikagebrauch gefunden.

Kommentar

Für die Randomisierung wurden sequentielle Umschläge, die die randomisierte Zuteilung nach einem vom Hersteller extern entworfenen Randomisierungskode festlegten, von diesem zur Verfügung gestellt. Der Kodeschlüssel wurde erst am Ende der Studie aufgedeckt. Die gleiche Verpackung und Beschaffenheit der Studienmedikationen wurden explizit erwähnt.

JADAD-Score / Methode der Randomisierung: JADAD 5 / Kategorie A

Tabelle 17: Ergebnisse zu Li et al. 2003 (75 mg Oseltamivir 2 x / Tag vs. Placebo).

	N = 478	
JADAD-Score	5	
Anzahl der beteiligten Studienzentren (N)	7	
Vorzeitiger Abbruch, N	24	
Influenzapositiv	60,5 %	
	„Intention-ToTreat"-Population	Influenzapositive Population
Zeit (h) bis zum Nachlassen der Grippesymptome, Diff. Median, Placebo - Verum (p-Wert)	4,2 (p > 0,05)	3,4 (p > 0,05)
Antibiotikaeinnahme, %-Differenz (Placebo – Verum (kombiniert), p-Wert)	- 0,1 % (p > 0,05)	-
Unerwünschte Wirkungen aufgrund der Studienmedikation, %-Differenz (Placebo – Verum, p-Wert)	- 1,6 % (p > 0,05)	-

h = Stunde.

5.3.2.2.3 Wirksamkeit der Neuraminidasehemmer in der Postexpositionsprophylaxe

Kaiser L, Henry D, Flack NP, Keene O, Hayden FG: **Short-term treatment with zanamivir to prevent influenza: results of a placebo-controlled study.** In: Clin Infect Dis (2000), 30(3), S. 587-589.[118]

Design

Randomisierte, placebokontrollierte, multizentrische, doppeltblinde Studie zur Wirksamkeit von Zanamivir in der PEP. Diese 2 x 2 faktorielle Untersuchung zur prophylaktischen Kurzzeitbehandlung von Personen, die einen engen Kontakt zu Personen mit typischer Influenzasymptomatik hatten, wurde in Nordamerika und Europa im Winter 1995 / 1996 durchgeführt.

Teilnehmer

An der Studie nahmen 575 Personen teil, die innerhalb der letzten vier Tage einen engen Kontakt zu einem Indexfall (Person mit influenzatypischen Krankheitssymptomen) hatten. Als typische Symptome galten das Vorliegen von Fieber ≥ 37,8 °C oder Fiebrigkeit und von mindestens zwei der folgenden Symptome: Husten, Halsentzündung, Myalgie oder Kopfschmerzen. Unter einem engen Kontakt wurde ein gemeinsamer Haushalt, ein gemeinsames Schlafzimmer oder ein längerer Aufenthalt im gleichen Raum definiert. Das Alter der Studienteilnehmer lag zwischen 13 und 77 Jahren (im Mittel 34 Jahre). Keiner der Teilnehmer war gegen Influenza geimpft.

Intervention

Die Studienteilnehmer wurden auf einen der folgenden vier Behandlungsarme randomisiert:

A. Nasales Zanamivirspray (16 mg / ml), 0,1 ml pro Anwendung und inhaliertes Zanamivir (5 mg pro Inhalation; n = 146).

B. Nasales Zanamivirspray (16 mg / ml), 0,1 ml / Anwendung und inhaliertes Placebo (n = 141).

C. Nasales Placebospray und inhaliertes Zanamivir (5 mg pro Inhalation; n = 144).

D. Nasales Placebospray und inhaliertes Placebo (n = 144).

Die Intervention erfolgte zweimal täglich über einen Zeitraum von fünf Tagen. Die Beobachtungsdauer der Studie betrug 21 Tage. Von den Teilnehmern wurde der Schweregrad der aufgetretenen Einzelsymptome auf einer sechsstufigen Skala zweimal täglich bis zum zehnten Studientag protokolliert.

Zielgrößen

Primärer Endpunkt war der Anteil der Studienteilnehmer mit typischer Influenzasymptomatik und einer im Labor gesicherten Diagnose während des Interventionszeitraums von fünf Tagen. Von allen Studienteilnehmern wurden am ersten und am 21 Studientag Serumproben für einen Hämagglutinations-Hemmtest entnommen; ab einem vierfach erhöhten Antikörpertiter oder einem

direkten Virusnachweis wurde die Infektion labordiagnostisch bestätigt. Sekundäre Endpunkte waren die Dauer der Infektion (in Tagen) und der Schweregrad der aufgetretenen Symptome.

Vorzeitiges Ausscheiden aus der Studie

Diese Möglichkeit wurde nicht diskutiert.

Ergebnisse

Im Studienzeitraum vom ersten Tag der Prophylaxe bis zum 21. Beobachtungstag erkrankten von den 575 Studienteilnehmern 16 % (n = 92) an einer labordiagnostisch gesicherten Influenza (Influenza A: 65 %, Influenza B: 25 %, unspezifische Influenza: 10 %). Innerhalb des fünftägigen Interventions- nasalen Zanamiviranwendungsgruppe (OR 0,9, 95% KI 0,3; 2,72), drei (12 %) in der inhalativen Zanamivirgruppe (OR 0,27, 95 % KI 0,07; 1,05) und fünf (20 %) gehörten zur Gruppe mit nasalen und inhalierten Zanamivir (OR 0,52, 95 % KI 0,17; 1,58). Innerhalb der Placebo- und nasalen Zanamivirgruppe erkrankten jeweils 6 % der Teilnehmer; in den beiden Gruppen mit inhalierten Zanamivir lag die Erkrankungsrate bei 2 % bis 3 %. Ein Zusammenschluss von allen Teilnehmern mit einer inhalativen Anwendung ergab ein OR von 0,41 (95 % KI 0,16; 1,06). Die beobachteten Unterschiede wiesen keine statistische Signifikanz auf. Eine Kurzzeitbehandlung mit intranasalen Zanamivirspray erbrachte keine Reduktion der Influenzaerkrankungsrate. Die Dauer der relevanten Influenzasymptome betrug 0,6 Tage in der Placebo- gegenüber 0,4 Tagen (p = 0,264) in der Anwendungsgruppe mit nasalem Zanamivir, 0,2 Tage (p = 0,016) bei inhalativer sowie 0,3 Tage (p = 0,024) bei nasaler und inhalativer Anwendung.

Sicherheit

Nebenwirkungen der Zanamivirbehandlung wurden zu 17 % in der Placebogruppe und zwischen 14 % bis 19 % bei Zanamiviranwendung beobachtet. Die Teilnehmer berichteten über Kopfschmerzen, Halsbeschwerden, Müdigkeit und nasale Symptome. Die Unterschiede zwischen den Gruppen waren nicht statistisch signifikant.

Kommentar

Obwohl die Studie als randomisiert beschrieben wird, wurden keine Details zur Methode der Randomisierung und Verblindung sowie zur Sicherstellung der Verblindung bis zum Studienende gegeben. Es wurden keine Angaben zu Probanden mit vorzeitigem Studienabbruch gemacht. Die niedrige Erkrankungsrate in der Studie kann durch den nicht labordiagnostisch gesicherten Infektionsstatus der Indexfälle bedingt worden sein.

JADAD-Score / Methode der Randomisierung: JADAD 2 / Kategorie C

Tabelle 18: Ergebnisse zu Kaiser et al. 2000 (intranasales und inhaliertes Zanamivir vs. Placebo).

	N = 575 Teilnehmer		
JADAD-Score	2		
Anzahl der beteiligten Studienzentren (N)	Keine Angabe		
Vorzeitiger Abbruch, N (Verum / Placebo)	Keine Angabe		
Influenzapositiv	Keine Angabe		
	Inhaliertes und intranasaler Zanamivir	Inhaliertes Zanamivir	Intranasales Zanamivir
OR (95 % KI)	0,52 (0,17 - 1,58)	0,27 (0,07 - 1,05)	0,90 (0,30 - 2,72)
Unerwünschte Wirkungen %-Differenz (Placebo – Verum, p-Wert)	3 % (p > 0,05)	- 2 % (p > 0,05)	1 % (p > 0,05)

OR = Odds Ratio. 95 % KI = 95 % Konfidenzintervall.

Hayden FG, Gubareva LV, Monto AS et al.: **Inhaled zanamivir for the prevention of influenza in families.** In: N Engl J Med (2000), 343(18), S. 1282-1289.[94]

Design

Es handelt sich um eine multizentrische, randomisierte, placebokontrollierte, doppeltblinde Studie zur Wirksamkeit von Zanamivir bei der PEP in Haushalten mit einer influenzaerkrankten Person

(Indexfall). Die Studie wurde in 15 Zentren in den USA, Kanada, Finnland und Großbritannien im Winter 1998 / 1999 durchgeführt. Ein zweiter Teil umfasste die Behandlung des Indexfalls mit Zanamivir (s.o.). Die Auswertungspopulation für den Behandlungsteil war die Gruppe der Patienten mit positiver Influenzadiagnose.

Teilnehmer

An der Studie nahmen 1.158 Personen aus 337 Familien teil. Jede Familie hatte zwei bis fünf Familienmitglieder, darunter mindestens ein Kind im Alter von fünf bis 17 Jahren. Von der Teilnahme ausgeschlossen, waren Schwangere, stillende Frauen und Personen mit geschwächter Immunabwehr, einer Überempfindlichkeit gegenüber Zanamivir oder einer kürzlichen Anwendung antiviraler Medikamente gegen Influenza. Frauen im gebärfähigen Alter mussten einen negativen Schwangerschaftstest und die Anwendung von Kontrazeptiva nachweisen. In der Zanamivirgruppe waren 577 Probanden (169 Familien) und in der Placebogruppe 581 Teilnehmer (168 Familien). Ein labordiagnostisch gesicherter Indexfall war bei 78 Familien (271 Teilnehmer) in der Zanamivir- und bei 87 Familien (296 Teilnehmer) in der Placebogruppe vorhanden.

Intervention

Die Intervention erfolgte in jeder Familie innerhalb von 36 Stunden nach Auftreten der ersten typischen Symptome beim Indexfall des Haushalts. Eine typische Symptomatik wurde beim Vorliegen von mindestens zwei der folgenden Symptome angenommen: Fieber ≥ 37,8 °C, Fiebrigkeit, Husten, Kopfschmerzen, Halsentzündung, Myalgien. Die randomisierte Intervention bestand aus einer einmal täglichen Inhalation von 10 mg Zanamivir oder Placebo über einen Zeitraum von insgesamt zehn Tagen. Die gesamte Beobachtungsdauer betrug 28 Tage. Von allen Teilnehmenden wurden am ersten und letzten Studientag Serumproben zur Bestimmung des Antikörpertiters entnommen. Ab einem vierfach erhöhten Antikörpertiter galt die Diagnose als gesichert. Von den Studienteilnehmern wurde der Schweregrad der aufgetretenen Einzelsymptome auf einer dreistufigen Skala zweimal täglich bis zum 14. Studientag protokolliert. Die Messung der Körpertemperatur erfolgte zweimal täglich.

Zielgrößen

Primärer Endpunkt war der Anteil von Familien mit einem symptomatischen, labordiagnostisch bestätigten Influenzaneuerkrankungsfall. Eine symptomatische Influenza war definiert durch das Vorliegen von mindestens zwei der oben aufgelisteten Symptome an drei aufeinander folgenden Studientagen.

Vorzeitiges Ausscheiden aus der Studie

Im Präventionsteil der Studie schieden acht Kontaktpersonen des Indexfalls vorzeitig aus: drei in der Placebogruppe (einer wegen Rücknahme der Einverständniserklärung und jeweils zwei als Loss-To-Follow-Up bzw. aufgrund von Verletzungen des Studienprotokolls) und drei unter Zanamivir (jeweils einer aufgrund unerwünschter Wirkungen, Loss-To-Follow-Up oder Protokollverletzung). Weitere 16 Probanden brachen die Medikation vorzeitig ab; sieben in der Placebogruppe (je einer aufgrund von UW, Rücknahme der Einverständniserklärung oder aus sonstigen Gründen sowie jeweils zwei nach Protokollverletzungen oder als Loss-To-Follow-Up) und neun in der Zanamivirgruppe (2 x aufgrund von UW, 6 x wegen sonstiger Ursachen sowie einmal nach einer Verletzung des Studienprotokolls).

Ergebnisse

Im Studienzeitraum erkrankten in der ITT-Population 19 % der Teilnehmer in der Placebo- und 4 % der Teilnehmer in der Zanamivirgruppe. Das RR betrug 0,21 (95 % KI 0,11; 0,43). Die ausschließliche Betrachtung von Familien mit einem Indexfall mit gesicherter Diagnose zeigte eine Inzidenz von 29 % in der Placebo- und 8 % in der Zanamivirgruppe, also ein RR von 0,28 (95 % KI 0,13; 0,58). Die protektive Wirksamkeit von inhaliertem Zanamivir lag bei 79 %. Die Wirksamkeit der PEP zeigte sich sowohl gegen Influenza A als auch Influenza B (RR = 0,23, 95 % KI 0,08; 0,64 bzw. RR = 0,32; 95 % KI 0,1; 1,0). Unter den Kontaktpersonen, die an einer labordiagnostisch gesicherten Influenza erkrankt waren, betrug die Krankheitsdauer im Median 5,5 Tage für sieben Zanamvir- und acht Tage für 40 Placebopatienten (p = 0,01). Der Anteil von Patienten, die Antibiotika einnehmen mussten, war gering und betrug 8 % in der Placebo- vs. 5 % in der Zanamivirgruppe.

Sicherheit

Unerwünschte Nebenwirkungen traten in dieser Studie relativ selten auf. 30 Probanden der Zanamivir- und 27 Teilnehmer aus der Placebogruppe berichteten über leichte Nebenwirkungen, von denen 5 %

(N = 20) unter den Placebokontaktpersonen und 6 % (N = 26) unter den Zanamivirkontakten der Studienmedikation zugeschrieben wurden. Zanamivirresistente Influenzastämme wurden im Verlauf der Studie nicht beobachtet.

Komplikationen der Influenza

Ein kleiner Anteil von Teilnehmern erlitt eine Asthmaexazerbation (11 % unter Placebo und 6 % unter Zanamivir in der gesamten Studienpopulation). Ein Indexfall mit Zanamivireinnahme entwickelte eine Pneumonie, die eine Woche später wieder ausgeheilt war.

Kommentar

Die Studie wird als randomisiert beschrieben, jedoch wurden keine Details zur Methode der Randomisierung und Verblindung sowie zur Sicherstellung der Verblindung bis zum Studienende gegeben.

JADAD-Score / Methode der Randomisierung: JADAD 3 / Kategorie C

Tabelle 19: Ergebnisse zu Hayden et al. 2000 (inhaliertes Zanamivir vs. Placebo).

	N = 1.158 Teilnehmer aus 337 Familien	
JADAD-Score	3	
Anzahl der beteiligten Studienzentren (N)	15	
Vorzeitiger Abbruch, N (Verum / Placebo)	15 / 14	
Influenzapositiv	49 %	
	„Intention-To-Treat"-Population	Influenzapositive Population
RR (95 % KI)	0,21 (0,11 - 0,43)	0,28 (0,13 - 0,58)
Unerwünschte Wirkungen, Kontaktperso-nen, %-Differenz (Placebo – Verum, p-Wert)	-1 % (p > 0,05)	-

RR = Relatives Risiko.

Welliver R, Monto AS, Carewicz O et al.: **Effectiveness of oseltamivir in preventing influenza in household contacts: a randomized controlled trial.** In: JAMA (2001), 285(6), S. 748-754.[235]

Design

Es handelt sich um eine multizentrische, cluster-randomisierte, placebokontrollierte, doppeltblinde Studie zur Wirksamkeit von Oseltamivir bei der PEP in Haushalten mit einer influenzaerkrankten Person (Indexfall). Die Studie wurde in 76 Zentren in Nordamerika und Europa im Winter 1998 / 1999 durchgeführt.

Teilnehmer

An der Studie nahmen 955 Personen aus 371 Haushalten teil. Das Alter lag zwischen zwölf und 85 Jahren (im Mittel 33 Jahre). Kinder unter zwölf Jahren wurden nur als Indexfall zur Studie zugelassen. Haushalte mit Schwangeren, stillenden Frauen, Krebskranken, HIV-Infizierten sowie Personen mit chronischen Leber- oder Nierenerkrankungen wurden von der Studienteilnahme ausgeschlossen. Von den klinisch diagnostizierten Indexfällen wiesen 43 % (n = 163) eine labordiagnostisch bestätigte Influenzainfektion auf; diese war in 53 % der Fälle eine Influenza-Typ A-Infektion. Es konnten somit 163 Haushalte mit 415 Personen, die Kontakt zu einem Influenzaerkrankten Familienmitglied hatten, ausgewertet werden. Für die 540 Personen ohne Influenzaerkrankungsfall im Haushalt bestanden Expositionsmöglichkeiten im außerfamiliären Bereich.

Intervention

Die Intervention erfolgte in jedem Haushalt innerhalb von 48 Stunden nach Auftreten der ersten Symptome (mindestens Husten und Schnupfen) beim Indexfall der Familie. Die Randomisierung der Intervention erfolgte nach Haushalten und bestand aus einer einmaligen täglichen Einnahme von Oseltamivir 75 mg p.o. (N = 493, 193 Haushalte) oder einer Placebokapsel (N = 462, 178 Haushalte) für alle Familienmitglieder über einer Zeitraum von sieben Tagen. Die gesamte Beobachtungsdauer der Studie betrug 25 Tage. Von allen Studienteilnehmern wurden zu Beginn der Studie Blut- und Urinproben entnommen. Folgeuntersuchungen fanden am achten, 17. und 25. Studientag statt. Ab einem vierfach erhöhten Antikörpertiter lag eine labordiagnostische gesichterte Diagnose vor. Indexfälle erhielten keine antivirale Therapie.

Zielgrößen

Primärer Endpunkt war der Anteil von Studienteilnehmern bzw. Haushalten mit einer laborgesicherten Influenzadiagnose während des Interventionszeitraums in den beiden Studienarmen.

Vorzeitiges Ausscheiden aus der Studie

Drei Teilnehmer aus der Placebo- und vier aus der Oseltamivirgruppe nahmen keine Studienmedikation ein und wurden deshalb aus der Auswertung ausgeschlossen. Des Weiteren schieden fünf Probanden (1 %) aus der Oseltamivirgruppe und zwei (0,4 %) aus dem Placeboarm aufgrund von UW vorzeitig aus.

Ergebnisse

Die Einnahme von Oseltamivir ergab bei Berücksichtigung aller Indexfälle (ITT-Population) eine protektive Wirkung von 89 % (95 % KI 0,71; 0,96) für Einzelpersonen und von 86 % (95 % KI 0,60; 0,95) für alle Haushalte. Bei Betrachtung der Indexfälle mit einer laborgesicherten Influenzadiagnose wurde eine ebenso hohe protektive Wirksamkeit von 89 % (95 % KI 0,67; 0,97) für Einzelpersonen und von 84 % (95 % KI 0,49; 0,95) für Haushalte während des Interventionszeitraums beobachtet. In der Placebogruppe erkrankten 12,6 % der Studienteilnehmer (26 von insgesamt 206 Teilnehmern) und im Oseltamivirarm nur 1,4 % (3 / 209 Probanden).

Von den 540 Personen ohne Influenzaerkrankungsfall im Haushalt erkrankten in der Placebogruppe 3,1 % an Influenza und in der Oseltamivirgruppe 0,4 %. Die protektive Wirkung gegenüber einer Infektion außerhalb der Familie liegt auch hier bei 89 % (95 % KI 0,10; 0,99).

Sicherheit

Die Einnahme von 75 mg Oseltamivir einmal täglich über einen Zeitraum von sieben Tagen wurde gut vertragen. Gastrointestinale Nebenwirkungen traten bei 9,3 % der Teilnehmenden in der Behandlungsgruppe und bei 7,2 % der Placeboteilnehmer auf. Von Übelkeit wurde von 5,5 % der Teilnehmenden unter Oseltamivir und 2,6 % unter Placebo berichtet.

Komplikationen der Influenza

Es wurde über keine schweren Influenzakomplikationen berichtet.

Kommentar

Obwohl die Studie als randomisiert beschrieben wird, wurden keine Details zur Methode der Randomisierung und Verblindung sowie zur Sicherstellung der Verblindung bis zum Studienende gegeben.

JADAD-Score / Methode der Randomisierung: JADAD 4 / Kategorie C

Tabelle 20: Ergebnisse zu Welliver et al. 2001 (75 mg orale Einnahme von Oseltamivir vs. Placebo).

	N = 955 Teilnehmer aus 371 Familien	
JADAD-Score	4	
Anzahl der beteiligten Studienzentren (N)	76	
Vorzeitiger Abbruch, N (Verum / Placebo)	5 / 2	
Influenzapositiv	44 %	
	Intention-To-Treat“-Population	Influenzapositive Population
OR (95 % KI)	0,11 (0,04 - 0,29)	0,11 (0,03 - 0,33)
Unerwünschte Wirkungen %-Differenz (Placebo – Verum, p-Wert)	- 2,1 % (p > 0,05)	-

OR = Odds Ratio. 95 % KI = 95 % Konfidenzintervall.

Monto AS, Pichichero ME, Blanckenberg SJ et al.: **Zanamivir prophylaxis: an effective strategy for the prevention of influenza types A and B within households.** In: J Infect Dis (2002), 186(11), S. 1582-1588.[155]

Design

Es handelt sich um eine multizentrische, randomisierte, placebokontrollierte, doppeltblinde Studie zur Wirksamkeit von Zanamivir bei der PEP in Haushalten mit einer influenzaerkrankten Person (Index-

fall). Die Studie wurde in 59 Zentren in elf Ländern in Nordamerika, Europa, Australien, Neuseeland und Südafrika durchgeführt. Sie begann auf der südlichen Halbkugel im Juni 2000 und endete auf der nördlichen Halbkugel im April 2001.

Teilnehmer

An der Studie nahmen 1.291 Personen aus 487 Familien teil. Jede Familie hatte zwei bis fünf Familienmitglieder, darunter mindestens ein Kind im Alter von fünf bis 17 Jahren und einen Erwachsenen über 18 Jahren. Von der Studienteilnahme ausgeschlossen waren Schwangere, stillende Frauen, Asthmatiker und Personen mit Influenzasymptomen zu Beginn der Studie. Die Intervention erfolgte in jeder Familie innerhalb von 36 Stunden nach Auftreten der ersten typischen Symptome beim Indexfall des Haushalts. Eine typische Symptomatik wurde beim Vorliegen von mindestens zwei der folgenden Symptome angenommen: Fieber ≥ 37,8 °C, Fiebrigkeit, Husten, Kopfschmerzen, Halsentzündung, Myalgien. Ein labordiagnostisch gesicherter Indexfall wurde bei 129 Familien (368 Teilnehmer) der Zanamivir- und bei 153 Familien (398 Teilnehmer) der Placebogruppe festgestellt. Die 282 Indexfälle waren zu 64 % mit Influenza A und zu 36 % mit Influenza B infiziert.

Intervention

Die Randomisierung erfolgte nach Haushalten. Diese wurden auf eine einmalige tägliche Inhalation von 10 mg Zanamivir (N = 661, 245 Familien) oder Placebo (N = 630, 242 Familien) über einen Zeitraum von zehn Tagen randomisiert. Die gesamte Beobachtungsdauer der Studie betrug 28 Tage. Von allen Teilnehmern wurden am ersten und letzten Studientag Serumproben zur Bestimmung des Antikörpertiters entnommen. Ab einem vierfach erhöhten Antikörpertiter galt die Diagnose als labordiagnostisch gesichert. Von den Teilnehmenden wurde der Schweregrad der aufgetretenen Einzelsymptome zweimal täglich bis zum 14. Studientag protokolliert.

Zielgrößen

Primärer Endpunkt war der Anteil von Familien mit einem symptomatischen, labordiagnostisch bestätigten Influenzaneuerkrankungsfall im Interventionszeitraum von elf Tagen. Eine symptomatische Influenza war durch das Vorliegen von mindestens zwei der oben aufgelisteten Symptome definiert.

Vorzeitiges Ausscheiden aus der Studie

In der Placebogruppe verließen vier Indexfälle und elf Kontaktpersonen die Studie vorzeitig. Drei Indexfälle und sechs Kontaktpersonen der Placebogruppe zogen ihre Einverständniserklärung zurück. Eine Index- und eine Kontaktperson waren Lost-To-Follow-Up. Drei Kontakte wurden aufgrund von Protokollverletzungen oder anderen Gründen ausgeschlossen. In der Zanamivirgruppe beendeten drei Indexfälle (jeweils einer mit Rücknahme des Einverständnisses, Loss-to-follow-up oder Protokollverletzungen) und sechs Kontaktpersonen (2 x Rücknahme des Einverständnisses, 2 x Loss-To-Follow-Up und 2 x Protokollverletzungen oder andere Gründe) die Studie nicht.

Ergebnisse

Im Interventionszeitraum führte die tägliche Inhalation von 10 mg Zanamivir bei der ITT-Population zu einer Reduktion der Neuerkrankungsrate in den Familien von 81 % (95 % KI 64 %; 90 %). Eine Analyse auf Ebene der Individuen mit Kontakt zu einem symptomatischen influenzapositiven Indexfall erbrachte ebenfalls eine protektive Wirksamkeit von 80 % (95 % KI 61 %; 90 %). Die Betrachtung der Teilnehmer / Familien mit Kontakt zu einem asymptomatischen influenzapositiven Indexfall ergab einen protektiven Effekt von 55 % bis 59 %. Alle Ergebnisse waren statistisch signifikant ($p < 0,001$). Die Wirksamkeit der Prophylaxe zeigte sich sowohl gegen Influenza A und Influenza B.

Sicherheit

Unerwünschte Nebenwirkungen traten in der Zanamivir- und in der Placebogruppe in vergleichbarer Häufigkeit auf. In der Zanamivirgruppe berichteten 42 % der Teilnehmer über Nebenwirkungen und in der Placebogruppe 52 %. Als Beschwerden wurden hauptsächlich influenzaähnliche Symptome erwähnt. Auf die Studienmedikation zurückzuführen waren nach Einschätzung der Autoren 7 % der UW in der Placebo- und 6 % in der Zanamivirgruppe. Von zwei der insgesamt 58 Personen mit einer respiratorischen Grunderkrankung (i.d.R. Asthma; 5 %) wurde ein Bronchospasmus berichtet. Beide waren auf den Placeboarm randomisiert worden. Im Verlauf der Studie wurden keine zanamivirresistenten Influenzastämme isoliert.

Komplikationen der Influenza

Komplikationen der Influenzainfektion wurden von 6 % der Placebo- und 2 % der Zanamivirpatienten berichtet (P = 0,01).

Kommentar

Die Studie wird als randomisiert beschrieben, jedoch wurden keine Details zur Methode der Randomisierung und Verblindung sowie zur Sicherstellung der Verblindung bis zum Studienende gegeben.

JADAD-Score / Methode der Randomisierung: JADAD 3 / Kategorie C

Tabelle 21: Ergebnisse zu Monto et al. 2002 (inhaliertes Zanamivir vs. Placebo).

	N = 1.291 Teilnehmer aus 487 Familien	
JADAD-Score	3	
Anzahl der beteiligten Studienzentren (N)	59	
Vorzeitiger Abbruch, N (Verum / Placebo)	15 / 9	
Influenzapositiv	58 %	
	„Intention-To-Treat“-Population	Influenzapositive Population
RR (95 % KI)	0,19 (0,10 – 0,36)	0,21 (0,11 - 0,43)
Unerwünschte Wirkungen %-Differenz (Placebo – Verum, p-Wert)	7 % (p > 0,05)	-

RR = Relative Risiko. 95 % KI = 95 % Konfidenzintervall.

5.3.2.2.4 Metaanalysen und quantitative HTA-Berichte

Quantitative Übersichtsarbeiten und gepoolte Analysen Zanamivir:

Eine frühe quantitative Übersichtsarbeit klinisch kontrollierter Studien[115] verglich alle bis Anfang 1999 abgeschlossenen RCT zur Effektivität der Behandlung mit Zanamivir bei einer natürlich erworbenen oder im Labor erzeugten Influenzainfektion. Für die natürlich erworbene Influenzainfektion wurden lediglich Daten aus einer vollständig veröffentlichten Studie[98] und einer Zusammenfassung (die später als Volltext veröffentlicht wurde) herangezogen. Ein weiteres RCT wurde aus der Analyse ausgeschlossen, da in dieser Studie nur der Median der Dauer bis zum Nachlassen aller Symptome berichtet wurde, und man diesen aus methodischen Gründen nicht in die Metaanalyse aufnehmen wollte. Den Autoren standen keine Originaldaten zur Verfügung. Für die Behandlung der Influenza in der ITT-Population wurde eine Reduktion der Dauer aller Grippesymptome von einem Tag berichtet (95 % KI -1,3; -1,6) und von 0,9 Tagen in der IPP (95 % KI -1,6; -0,1). Für die Zeit bis zur Wiederaufnahme alltäglicher Aktivitäten betrug der Unterschied zwischen Zanamivir und Placebo 0,5 Tage; 95 % KI -1,1; -0,1 in der Population mit einer positiven Influenzadiagnose. Die vorliegende quantitative Übersichtsarbeit zu NI wurde später noch einmal als Teil eines größeren Artikels veröffentlicht[62].

In einer zweiten gepoolten Analyse[157] von kontrollierten klinischen Studien zur Wirksamkeit von Zanamivir an Patienten mit einer Symptomdauer von maximal 48 Stunden wurden insgesamt sechs Phase-II- und -III-Studien[98, 129, 138, 150] mit zweimal täglich inhaliertem Zanamivir (10 mg) eingeschlossen. Studien mit einer nasalen Zanamivirapplikation (eine Studie) wurden nicht bewertet. Die gepoolten Studien wurden zwischen 1995 und 1998 durchgeführt. Zwei dieser Arbeiten sind bisher nicht vollständig publiziert worden. Die Daten aller Studien wurden den Verfassern jedoch vom Hersteller zur Verfügung gestellt. Da die Beobachtungsdauer in einer Studie nur fünf Tage betrug (in den anderen fünf Studien mindestens zehn Tage), wurden nur diese fünf Studien in der Analyse der Dauer bis zum Nachlassen aller Grippesymptome berücksichtigt. Auswertungen bezogen sich auf die IPP (primäre Auswertungspopulation, 73 % aller eingeschlossenen Personen), die ITT-Population, Patienten mit Fieber, Patienten über 50 Jahre und die Gruppe der Hochrisikopatienten (definiert als Alter ⩾ 65 Jahre, chronische kardiovaskuläre, respiratorische, metabolische oder endokrine Grunderkrankung oder immunkompromittierter Status).

Insgesamt wurden 2.235 Patienten (1.133 Zanamivir, 1.102 Placebo) in der Analyse aus sechs klinischen Studien berücksichtigt. In den fünf primär gepoolten Studien wurde gegenüber Placebo eine Reduktion von einem Tag sowohl in der Gruppe der IPP als auch der ITT-Population gemessen (jeweils 6,0 vs. 5,0 Tage, $p < 0,001$). Unter den fiebrigen Patienten war der Unterschied mit 1,5 Tagen etwas größer. Besonders hohe Unterschiede wurden in der Gruppe der Patienten über 50 Jahre (7,5 vs. 4,5 Tage, $p = 0,003$), der Patienten mit schweren initialen Symptomen (nach Einschätzung der Studienleiter) (8,0 vs. 5,0 Tage, $p < 0,001$) und der Gruppe der Risikopatienten (8,0 vs. 5,5 Tage, $p > 0,05$) gefunden. Nach Einschluss der vorher nicht in der Analyse berücksichtigten Studie war der Unterschied von 2,5 Tagen in der zuletzt genannten Gruppe ebenfalls statistisch signifikant. Ein sekundärer Endpunkt wie die Dauer bis zur Rückkehr zu normalen Aktivitäten war in der Gruppe der IPP und der der Risikopatienten signifikant reduziert (um einen bzw. zwei Tage). Der Schwergrad der Symptome war vom ersten Tag der Einnahme von Zanamivir bis zum Ende der Beobachtungsdauer signifikant niedriger als unter Placebo. Auch das Auftreten von Influenzakomplikationen (gemessen am Verbrauch von Antibiotika) war in der ITT-Population und IPP signifikant niedriger als in der Placebogruppe (um jeweils 5 %). In der Gruppe der Hochrisikopatienten mit einer positiven Influenzadiagnose erreichte dieser Unterschied jedoch keine statistische Signifikanz (9 %, $p = 0,16$).

Ein Jahr später veröffentlichten Monto und seine Mitautoren eine weitere gepoolte Analyse der bereits oben erwähnten sechs kontrollierten klinischen Studien[154]. Fokus dieser Analyse war die Dauer bis zum Nachlassen der Influenzasymptome ohne zusätzliche Einnahme von symptomlindernden Medikamenten (ausschließlich Paracetamol in einer Studie bzw. Paracetamol und Hustensaft in zwei Studien) bzw. Dauer und Schweregrad der einzelnen Influenzasymptome. Drei Phase-II-Studien wurden in der Analyse des Medikamentenverbrauchs aufgrund unterschiedlicher Erfassungsmethoden nicht berücksichtigt. Die Auswertungen bezogen sich auf die IPP (primäre Auswertungspopulation), IPP mit Fieber ⩾ 37,8 °C bzw. ⩾ 38,3 °C, Patienten über 50 Jahre, Patienten mit schweren initialen Symptomen (nach Einschätzung der Studienleiter) und die Gruppe der Risikopatienten (Alter ⩾ 65 Jahre, chronische kardiovaskuläre, respiratorische, metabolische oder endokrine Grunderkrankung oder immunkompromittierter Status). Insgesamt 1.572 Patienten mit positiver Influenzadiagnose wurden in die gepoolte Analyse eingeschlossen. 1.357 hatten zu Beginn der Studie eine Körpertemperatur ⩾ 37,8 °C. Der Anteil von Patienten mit schnellem bzw. frühem Nachlassen der Symptome (definiert als ein Abfall der Körpertemperatur unter 37,8 °C und eine Verringerung des Symptomscores auf 50 % des Ausgangwerts innerhalb von 24 bzw. 36 Stunden) betrug bei den Patienten mit einer positiven Influenzadiagnose 16 % in der Zanamivir- und 11 % in der Placebogruppe bzw. 72 % vs. 64 % für einen Temperaturabfall innerhalb von 36 Stunden nach Beginn der Medikamenteneinnahme ($p < 0,001$). In der Gruppe der Patienten mit Fieber über 37,8 °C zu Beginn der Studie betrug der Anteil der früh geheilten Patienten 68 % vs. 57 % ($p < 0,001$) bzw. 15 % vs. 9 % für ein schnelles Nachlassen der Symptome. Die Patienten mit hohem Fieber zu Beginn der Studie brauchten im Mittel erwartungsgemäß eine längere Zeit bis zum Nachlassen der Symptome. Der Anteil ‚früher' Heilungen betrug 67 % vs. 52 % ($p < 0,001$) bzw. 15 % vs. 8 % für ein Nachlassen der Symptome innerhalb der ersten 24 Stunden. Statistisch signifikante Unterschiede zeigten sich auch in der Gruppe der Patienten, die von den Untersuchungsleitern als ‚schwer erkrankt' klassifiziert worden waren, sowie unter den Patienten über 50 Jahren und der Hochrisikogruppe von Patienten mit Vorerkrankungen.

Die Analyse zur Dauer des Nachlassens signifikanter Symptome ohne zusätzliche Einnahme von symptomlindernden Medikamenten brachte vergleichbare Ergebnisse wie in dem früheren Artikel derselben Autoren, der die Einnahme zusätzlicher Medikamente nicht berücksichtigt hatte, hervor. In der IPP und der Gruppe der IPP mit Fieber betrug der Unterschied zwei Tage und bei den Patienten mit schwerer Symptomatik drei Tage (jeweils $p < 0,001$). Lediglich in der Gruppe der Patienten ≥ 50 Jahre wurde eine noch deutlichere Reduktion von 13 Tagen ($p < 0,001$) gegenüber der Voranalyse beobachtet.

Die Metaanalyse von Kaiser und seinen Koautoren[119] bezog sich ebenfalls auf die oben erwähnten Artikel und schloss darüber hinaus eine weitere klinische Studie in die Auswertung ein[152]. Der Fokus dieser Arbeit lag jedoch auf dem Auftreten von Komplikationen, die eine antibiotische Behandlung erforderlich machten (Komplikationen des oberen Respirationstrakts, definiert als Sinusitis, Pharyngitis oder Otitis bzw. des unteren Respirationstrakts, definiert als akute Bronchitis oder Pneumonie). Alle eingeschlossenen Studien wurden zwischen 1994 und 1998 durchgeführt. Die Patienten waren

mindestens zwölf Jahre alt, hatten eine Krankheitsdauer von ≤ 48 Stunden Dauer und wurden auf folgende Behandlungsarme randomisiert: 2 bzw. 4 x täglich 10 mg Placebo, 10 mg inhaliertes Zanamivir oder 6,4 mg intranasales und 10 mg zusätzliches inhaliertes Zanamivir für fünf Tage. Insgesamt wurden Studiendaten von 3.815 Patienten (1.005 in der Placebogruppe, 807 mit inhaliertem Zanamivir, 687 mit inhaliertem und intranasalem Zanamivir) in die Metaanalyse eingeschossen. 2.499 Patienten (66 %) hatten eine im Labor bestätigte Influenzadiagnose und 12 % wurden als Hochrisikogruppe eingestuft (definiert als Personen mit einer chronischen Erkrankung oder im Alter von ≥ 65 Jahren). 1.005 (17 %) der IPP in der Placebogruppe erlitten eine antibiotisch zu behandelnde Komplikation (43 % Bronchitis, 25 % Sinusitis, 10 % Pharyngitis, 9 % Otitis und 8 % Pneumonie). 10 % erhielten Antbiotika ohne eine spezifische Diagnosestellung zur Prophylaxe bei sich verschlechternder Grippesymptomatik). In der Zanamivirgruppe betrug die Inzidenz von Komplikationen 11 % (Unterschied von 6 %, p < 0,001). In der Gruppe der Patienten ohne gesicherte Diagnose wurde kein Unterschied zwischen Placebo und Verum festgestellt (Inzidenz je 15 %). Acht Patienten (2,4 %) wurden hospitalisiert, wobei die Krankenhausaufnahme bei fünf Patienten (vier davon aus der Placebogruppe) aufgrund einer respiratorischen Komplikation der Grunderkrankung erfolgte. Subgruppenanalysen (Hochrisikopatienten, Patienten mit Fieber ≥ 38,3 °C usw.) ergaben ebenfalls Unterschiede zwischen inhaliertem bzw. kombiniertem Zanamivir und Placebo, jedoch waren die Ergebnisse aufgrund kleiner Fallzahlen nicht immer statistisch signifikant. Ein weiteres interessantes Resultat dieser Metaanalyse bezog sich auf die Applikationsart von Zanamivir und das Auftreten von Komplikationen des oberen bzw. unteren Respirationstrakts. Ergebnisse der vier Studien, die eine kombinierte Anwendung von inhaliertem und intranasalem Zanamivir untersuchten, ergaben, dass die kombinierte Behandlung offensichtlich sowohl gegen Infektionen des oberen Respirationstrakts (Inzidenz von 4 % gegenüber 7 % unter Placebo, RR = 0,59; 95 % KI 0,36; 0,97) als auch gegen Infektionen des unteren Respirationstrakts (6 % vs. 4 %, RR = 0,64; 95 % KI 0,38; 1,08) schützen kann. Inhaliertes Zanamivir allein war nur effektiv gegen untere Atemwegsinfektionen (9 % vs. 5 %, RR = 0,6; 95 % KI 0,42; 0,5). Der Unterschied für Komplikationen des oberen Respirationstrakts war nicht groß und statistisch nicht signifikant (8 % vs. 7 %; RR = 0,9; 95 % KI 0,63; 1,27). Die Berechnungen beruhten insgesamt jedoch auf nur geringen Fallzahlen (insgesamt 231 Fälle von Komplikationen im Vergleich zwischen Placebo und ausschließlich inhaliertem Zanamivir und 111 Fälle in der Subgruppenanalyse zwischen Placebo und Kombinationstherapie).

Eine weitere Metaanalyse mit gepoolten Studiendaten von 2000[176] schloss neben den bereits genannten Artikeln zwei weitere Publikationen[94, 101] ein. In diesem Artikel wurde die Wirksamkeit von Zanamivir (10 mg, 2 x täglich über fünf Tage) bei der Behandlung der Influenza B untersucht. Eingeschlossen wurden alle Influenzapatienten (N = 2.065) mit einer Symptomdauer unter 48 Stunden aus allen bis zur Saison 1998 / 1999 abgeschlossenen klinischen kontrollierten Studien. Die Auswertungen bezogen sich auf die Patienten mit Influenza B (primäre Auswertungspopulation) und Patienten mit Influenza A (zum Vergleich). Primärer Endpunkt war die Zeit bis zum Nachlassen aller Symptome (für mindestens 24 Stunden). Sekundäre Endpunkte umfassten die Zeit bis zur Wiederaufnahme alltäglicher Aktivitäten und das Auftreten von Komplikationen, die den Einsatz von Antibiotika erforderlich machten. Von den Patienten mit der Diagnose einer Influenza B erhielten 198 Placebo und 196 Zanamivir. Bei Influenza B Patienten, die Zanamivir erhielten, wurde eine Reduktion der Dauer bis zum Nachlassen der Grippesymptome um zwei Tage beobachtet (vier vs. sechs Tage, p < 0,001). Bei den Influenza-A-Patienten betrug dieser Unterschied 1,5 Tage. Zanamivirpatienten mit einer Influenza B nahmen ihre normalen Aktivitäten 1,5 Tage (5,5 vs. 7 Tage, p < 0,001) eher wieder auf als Patienten unter Placebo (Unterschied Influenza A: 0,5 Tage). Auch die Inzidenz von Komplikationen mit Antibiotikagebrauch war in der Gruppe der Patienten unter Zanamivir geringer. Sie betrug 14 % bei Patienten mit Influenza B und 12 % bei den Influenza-A-Patienten (vs. 17 % unter Placebo).

Eine andere gepoolte Analyse von sechs dieser acht Studien bezog sich auf die Hochrisikogruppe der Patienten mit einer chronischen Erkrankung bzw. einem Alter über 65 Jahre[128]. Alle eingeschlossenen Studien wurden bis zur Wintersaison 1998 / 1999 beendet. Die Patienten wurden innerhalb von 36 bis 48 Stunden nach Beginn der Krankheitssymptome entweder auf 10 mg inhaliertes Zanamivir oder Placebo für fünf Tage randomisiert. Insgesamt nahmen 2.751 Patienten an diesen sechs Studien teil, von denen 321 (12 %) als Gruppe mit einem besonderen Risiko für schwere und komplikationsreiche Influenzaverläufe klassifiziert wurden. Von diesen 321 Patienten hatten 227 (71 %) eine im Labor bestätigte Influenzadiagnose (105 in der Zanamivir- und 122 in der Placebogruppe). In der IPP betrug

die Dauer bis zum Nachlassen der relevanten Symptome fünf Tage unter Zanamivir und 7,5 Tage unter Placebo (p = 0,015). Für die ITT-Population waren die Ergebnisse ähnlich (Unterschied von 1,5 Tagen; p = 0,046). Für die Dauer bis zur Rückkehr zu normalen Aktivitäten wurde in der ITT ein Unterschied von zwei Tagen (95 % KI 0,5; 4,5) und in der IPP ein Unterschied von drei Tagen (95 % KI 0; 8) beobachtet. Der Gebrauch von Antibiotika infolge von Influenzakomplikationen war in beiden Untersuchungspopulationen in der Gruppe, die Zanamivir erhalten hatte, geringer als in der Gruppe der Placebopatienten (ITT: RR = 0,63; 95 % KI 0,41; 0,98; IPP: RR = 0,57; 95 % KI 0,33; 0,99). Influenzakomplikationen traten insgesamt bei 72 / 164 (43 %) Placebopatienten und 39 / 154 (39 %) der Patienten mit Zanamivireinnahme auf. Die häufigsten Komplikationen waren eine Exazerbation einer bestehenden asthmatischen Erkrankung (Placebo 14 %, Zanamivir 7 %) und eine Bronchitis (7 % vs. 5 %).

Burls und seine Mitautoren identifizierten 16 randomisierte, doppeltblinde placebokontrollierte Studien zur Wirksamkeit von Zanamivir bei natürlich erworbener und experimenteller Influenza für ihre Metaanalyse[39]. Da den Autoren keine Originaldaten zur Verfügung standen, mussten sie drei Studien mit potentiell relevanten Daten, für die sie keine Publikationen vorliegen hatten, aus der Analyse ausschließen. Insgesamt sechs Studien waren in zwei Veröffentlichungen zusammengefasst und konnten deshalb nicht als Einzelpublikationen in die Analyse eingehen. Somit standen insgesamt zehn Artikel für die Metaanalyse zur Verfügung, von denen drei bisher nicht veröffentlicht, jedoch vom Hersteller in Zusammenfassungsform bereitgestellt wurden. Für die Analyse der Wirksamkeit von Zanamivir bei Risikopatienten wurden sieben RCT herangezogen. Alle Studien wurden bis 2000 abgeschlossen. Aufgenommen wurden eine Phase-I-Studie, fünf Phase-II- und vier Phase-III-Studien mit inhaliertem bzw. intranasalem Zanamivir unterschiedlicher Konzentrationen für insgesamt fünf Tage. Die berichteten Ergebnisse betreffen, wenn nicht explizit erwähnt, die Einnahme von 10 mg Zanamivir gegenüber Placebo. Alle Auswertungen bezogen sich auf die ITT-Population (primäre Auswertungspopulation), die IPP und die Gruppe der Hochrisikopatienten (Alter ≥ 65 Jahre, Vorliegen einer chronischen Grunderkrankung oder immunkompromittierter Status) und wurden mithilfe eines „Random-Effects"-Modell durchgeführt. Das Alter der Teilnehmer lag in den meisten Studien ≥ zwölf Jahren. Für die Dauer bis zur Abnahme klinisch relevanter Grippesymptome wurde in der ITT-Population ein gepoolter Schätzer von einem Tag Unterschied (6 vs. 5 Tage) zwischen 10 mg inhaliertem Zanamivir und Placebo berechnet (95 % KI 0,4; 1,7). In der IPP war der Unterschied etwas höher (1,4 Tage; 95 % KI 0,8; 1,9). Der Unterschied zwischen Placebo und Zanamivir bis zum Verschwinden des Fiebers betrug 0,4 Tage (95 % KI -0,07; 0,95). Diese Differenz wurde nach Zusammenfassung aller Zanamivirbehandlungsarme statistisch signifikant (0,5 Tage, 95 % KI 0,04; 1). Für die IPP wurden praktisch identische Ergebnisse beobachtet. Der Unterschied in der Dauer bis zur Rückkehr zu normalen Aktivitäten betrug 0,5 Tage (p > 0,05) in der ITT und 0,9 Tage in der IPP (95 % KI 0,19; 1,6). Die Risikopatienten erzielten insgesamt einen höheren Gewinn von der Behandlung mit Zanamivir. Die Dauer der Influenzasymptome war in der ITT-Population um 1,16 Tage (95 % KI 0,13; 2,19) und in der IPP um 1,67 Tage (95 % KI -0,02; 3,37) reduziert. In der Analyse aller kombinierten Zanamivirarme waren die Unterschiede mit 1,9 Tagen (95 % KI 0,76; 3,04) und 2,3 Tagen (95 % KI 0,75; 3,90) etwas ausgeprägter. Komplikationen der Influenza waren insgesamt selten und zwischen Placebo- und Zanamivirgruppe nicht signifikant verschieden. In der IPP traten Komplikationen des oberen Respirationstrakts zu jeweils 13 %, des unteren zu 26 % bzw. 23 % auf. In der ITT Population waren die Raten 15 % vs. 16 % bzw. 26 % vs. 24 %. Todesfälle wurden nicht berichtet und die Hospitalisierungsrate lag unter 1 % in allen Behandlungsarmen. Der Gebrauch von Antibiotika infolge einer Komplikation war in der Zanamivirgruppe leicht niedriger (ITT: 13,6 % vs. 17,9 %; IPP: 13,1 % vs. 17,7 %). Unter den Hochrisikopatienten wurde ein Unterschied von 8 % (95 % KI -0,5; 0,21) für die Einnahme von Antibiotika errechnet.

Ein NICE-HTA-Bericht[227] zur Wirksamkeit von NI in der Behandlung natürlich erworbener Influenzainfektionen veröffentlichte Daten zur Influenzabehandlung sowohl mit Zanamivir als auch Oseltamivir (Ergebnisse zu Oseltamivir siehe weiter unten). In die Metaanalyse eingeschlossen wurden insgesamt acht randomisierte, placebokontrollierte, doppeltblinde Studien zur Wirksamkeit von inhaliertem Zanamivir 10 mg 2 x / Tag für fünf Tage. Eingeschlossen wurden alle RCT (die bereits analysierten und eine unveröffentlichte Studie[161]), deren Daten bis zum 31. Dezember 2001 verfügbar waren. Die Autoren hatten keine Originaldaten vorliegen, bekamen von den beteiligten Pharmaunternehmen jedoch Zusammenfassungen nicht veröffentlichter Arbeiten zur Verfügung gestellt. Teile der Ergebnisse dieses HTA-Berichts wurden auch als Originalarbeit im British Medical Journal publiziert[55].

Analysen wurden für die ITT-Population und die IPP in der Gruppe der Kinder ≤ zwölf Jahren, der ansonsten gesunden Erwachsenen zwischen zwölf und 65 Jahren sowie der Hochrisikogruppe von Erwachsenen über 65 Jahren bzw. Personen mit einer Begleiterkrankung, die ein erhöhtes Risiko für schwere Verläufe der Influenzainfektion bedingt, berechnet und mithilfe eines „Random-Effects"-Modells durchgeführt. Die Analyse für Kinder bezog sich nur auf die Ergebnisse einer Studie[101]. Da diese Untersuchung weiter oben ausführlich vorgestellt wurde, werden ihre Ergebnisse hier nicht noch einmal beschrieben. In den ITT Populationen (gesunde Erwachsene, Hochrisikogruppe) betrug der Unterschied zwischen Zanamivir und Placebo 0,78 Tage (95 % KI 0,26; 1,31) bzw. 0,93 Tage (95 % KI -0,05; 1,9). In der IPP wurden die Unterschiede etwas höher angegeben. Sie betrugen 1,3 Tage (95 % KI 0,6; 1,9) und zwei Tage (95 % KI 0,9; 3,1). Der Nutzen von Zanamivir betrug in der ITT-Population für die Gesamtheit der Patienten (Risikogruppe und Gesunde) 0,9 Tage (95 % KI 0,65; 1,23) und 1,3 Tage (95 % KI 0,9; 1,6) für die IPP. Die Zeit bis zur Wiederaufnahme alltäglicher Aktivitäten war bei den gesunden Erwachsenen unter Zanamivir um einen halben Tag (95 % KI ITT -0,02; 1,04 bzw. IPP -0,02; 0,9) und bei den Patienten mit hohem Alter bzw. komplizierenden Begleiterkrankungen in der ITT-Population um 0,09 Tage (95 % KI -0,78; 0,95) und in der IPP um 0,2 Tage (95 % KI -0,8; 1,2) verkürzt. Für die Gesamtheit der Patienten (Risikogruppe und Gesunde) betrug der Unterschied in beiden Populationen 0,4 Tage (95 % KI jeweils 0; 0,7).

Die neueste Metaanalyse schloss alle bis Ende 2002 beendeten doppeltblinden, kontrollierten klinischen Studien ein, die die Wirksamkeit von NI bei Kindern ≤ zwölf Jahren untersucht hatten[139]. Zur Bewertung der Wirksamkeit von Zanamivir wurde wiederum nur eine einzige Studie identifiziert[101]. Die Ergebnisse der gepoolten Schätzer zur Behandlung mit Oseltamivir sind weiter unten dargestellt.

Quantitative Übersichtsarbeiten und gepoolte Analysen Oseltamivir:

In die Metaanalyse des NICE-HTA-Berichts[55, 227] wurden insgesamt acht doppeltblinde, randomisierte klinische Studien zur Wirksamkeit von Oseltamivir bei Erwachsenen (bei einer Dosis von 75 mg 2 x täglich für fünf Tage) und eine Studie zur Wirksamkeit bei Kindern eingeschlossen[237]. Die folgende Ergebnisdarstellung bezieht sich deshalb wiederum nur auf die gepoolten Ergebnisse bei Erwachsenen. Nur drei der Studien wurden im Volltext veröffentlicht[168, 226, 237]. In den ITT-Populationen (gesunde Erwachsene, Hochrisikogruppe) betrug der Unterschied zwischen Oseltamivir und Placebo bis zum Nachlassen der Influenzasymptomatik 20,7 Stunden (95 % KI 7,4; 34) bzw. 8,3 Stunden (95 % KI -17; 33,7). In der IPP betrug der Unterschied 33,1 Stunden in der gesunden Erwachsenen-population (95 % KI 19,1; 47,1) und 10,9 Stunden (95 % KI -23,2; 45) in der Hochrisikogruppe. Die Zeit bis zur Wiederaufnahme alltäglicher Aktivitäten war bei den gesunden Erwachsenen der ITT-Population unter Oseltamivir um 31,9 Stunden (95 % KI 16,9; 47) und bei der Risikogruppe um 58,9 Stunden (95 % KI 1,1; 116,6) gegenüber Placebo reduziert. In der IPP ergaben sich Unterschiede von 39,3 Stunden (95 % KI 16,1; 62) bzw. 72 Stunden (95 % KI 3; 141).

Die oben bereits erwähnte Metaanalyse von Matheson und seinen Koautoren[139] untersuchte die Wirksamkeit von Oseltamivir (2 mg / kg Körpergewicht 2 x täglich für fünf Tage) bei Kindern ≤ zwölf Jahren mit Fieber ⩾ 37,8 °C plus Husten oder Schnupfen für weniger als 48 Stunden. Drei Studien wurden in die Analyse eingeschlossen, zwei davon sind unveröffentlicht. Unveröffentlichte Daten standen den Autoren nur in form einer Zusammenfassung zur Verfügung. Die zusammengefassten Ergebnisse für die beiden unveröffentlichten Studien (N = 178 Kinder) zeigten einen statistisch nicht signifikanten Unterschied von 10,3 Stunden (134,3 vs. 123,9 Stunden, p = 0,5) in der Gruppe der influenzapositiven Kinder. Andere Ergebnisse zum Behandlungserfolg wurden nicht berichtet. Gepoolte Resultate aller drei Studien wurden nur für das Auftreten von Komplikationen der Influenza berichtet. Für das Auftreten einer UW war der Unterschied zwischen Placebo und Oseltamivir nicht signifikant (OR = 0,87; 95 % KI 0,68; 1,12). Schwere UW wurden eher bei den Oseltamivirpatienten beobachtet (OR = 2; 95 % KI 0,6; 6,7) und beruhten v.a. auf einer erhöhten Inzidenz von Erbrechen bei den Patienten mit Oseltamivireinnahme (OR = 1,68; 95 % KI 1,15; 2,47). Übelkeit und Diarrhöe traten dagegen eher etwas häufiger in der Placebogruppe auf, ohne dass die Unterschiede jedoch statistische Signifikanz erreichten. Schwere Nebenwirkungen, die zum Abbruch der Studie führten, waren in beiden Gruppen gleich häufig.

Eine aktuelle gepoolte Analyse von zehn Phase-III-Studien schloss die gepoolten Daten der gesamten IPP aus zehn doppeltblinden RCT ein[212]. 2.413 influenzapositive Patienten wurden innerhalb von 36 Stunden nach Symptombeginn auf Oseltamivir 75 mg (N = 1.350) bzw. Placebo (N = 1.063) 2 x täglich

für fünf Tage randomisiert. 739 (30 %) Patienten waren über 65 Jahre alt oder hatten eine chronische Grunderkrankung mit einem erhöhten Risiko für Influenzakomplikationen. 12 % (N = 284) waren mit Influenza B infiziert. Nach Einnahme von Oseltamivir war die Dauer der Symptome um 23,9 Stunden reduziert (124,5 vs. 100,6 Stunden, p < 0,0001). Die Dauer bis zur Symptomlinderung ohne Einnahme zusätzlicher Medikamente war um 30,6 Stunden (143,5 vs. 112,9 Stunden, p < 0,0001) verkürzt. Unterschiede in der Symptomdauer ergaben sich auch in Subgruppenanalysen (nach jungen bzw. älteren Patienten (> 50 Jahre), Frauen und Männern, vakzinierten und unvakzinierten Patienten). Verkürzungen der Dauer bis zu einem normalen Gesundheitszustand (128 vs. 104,3 Stunden, p < 0,0001), zu normalem Schlaf (174,3 vs. 132 Stunden, p < 0,001) und alltäglichen Aktivitäten (198,8 vs. 152,4 Stunden, p < 0,001) wurden bei Einnahme von Oseltamivir beobachtet. Fieber und Husten verschwanden in der Gruppe der Oseltamivirpatienten um 24,7 Stunden bzw. 25,4 Stunden schneller als unter Placebo (p < 0,0001), obwohl die Placebopatienten mehr Paracetamol eingenommen hatten. Dieses Ergebnis galt auch für alle anderen Krankheitssymptome der Grippeinfektion. Die unerwünschten Ereignisse bei Einnahme von Oseltamivir (14,3 % gegenüber 8,3 % bei Placeboeinnahme) waren milde, vorübergehend und überwiegend gastrointestinaler Natur (jeweils Placebo vs. Oseltamivir: Übelkeit 10,7 % vs. 6,8 %, Erbrechen 8 % vs. 3 %, Diarrhöe 5,5 % vs. 8 %).

Weitere Analysen von zehn gepoolten Phase-III-Studien (fünf davon unveröffentlicht, drei nur in Form einer Zusammenfassung veröffentlicht) beschrieben die Wirksamkeit von Oseltamivir bei der Verhinderung von antibiotikapflichtigen Komplikationen des unteren Respirationstrakts[120]. Alle zehn Studien wurden zwischen 1997 sowie 2000 durchgeführt und schlossen Jugendliche sowie Erwachsene über zwölf Jahren ein. Patienten ⩾ 65 Jahre und Patienten mit chronischen Erkrankungen bildeten die Gruppe der Risikopatienten. Innerhalb von 36 Stunden nach Symptom-beginn erhielten insgesamt 3.564 Patienten entweder 75 mg Oseltamivir (N = 2.023) oder Placebo (N = 1.541) 2 x täglich für insgesamt fünf Tage. 68 % der Teilnehmer hatten eine positive Influenzadiagnose (davon 88 % Influenza A und 12 % Influenza B). In der Gruppe der Patienten mit einer im Labor bestätigten Influenzadiagnose war die Inzidenz von Komplikationen, die eine antibiotische Behandlung erforderlich machten, höher in der Placebo- als in der Oseltamivirgruppe (10,3 % vs. 6,7 %, p = 0,03). In der Hochrisikogruppe der IPP war die Inzidenz von Komplikationen des unteren Respirationstrakts besonders hoch (18,5 % in der Placebo- gegenüber 12,2 % in der Oseltamivirgruppe, p = 0,02). Das Auftreten einer antibiosepflichtigen Bronchitis oder Pneumonie war in der Placebogruppe ebenfalls erhöht, jedoch ereichten die Unterschiede zwischen den beiden Gruppen weder statistische Signifikanz in der gesamten Population (8,2 % vs. 3,9 % bzw. 8,2 % vs. 3,9 %), noch in der Hochrisikogruppe der IPP (15,5 % vs. 10,3 % bzw. 2,5 % vs. 1,9 %). Vergleichbare Unterschiede wurden auch in den Subgruppenanalysen der Patienten mit Influenza A bzw. Influenza B beobachtet. Für antibiotikapflichtige Komplikationen des oberen Respirationstrakts ergaben sich keine Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Eine Antibiotikaeinnahme aus irgendeinem Grund wurde von 19 % der Oseltamivirpatienten gegenüber 14 % der Placebopatienten (p < 0,001) berichtet. Die Hospitalisierungsrate in den zehn Studien war insgesamt gering, jedoch viermal höher in der Risiko- (3,2 %) als in der Gesamtpopulation der Patienten mit gesicherter Influenzadiagnose (0,8 %). Beim Vergleich zwischen Placebo und Oseltamivir wurde in der Oseltamivirgruppe jeweils eine geringere Hospitalisierungsrate beobachtet (Influenzapositive 1,7 % vs. 0,7 %, p = 0,02; Risikopatienten 3,2 % vs. 1,6 %, nicht signifikant). Hospitalisierungen, die vermutlich aufgrund der Influenzaerkrankung erfolgten, unterschieden sich sowohl bei den IPP (1,1 % vs. 0,4 %) als auch der Gruppe der Risikopatienten (2,2 % vs. 1,4 %). Der Nutzen von Oseltamivir war jedoch in beiden Analysen nicht statistisch signifikant. Insgesamt zwei der 1.341 Patienten, die Placebo erhalten hatten, erlitten eine so schwere Komplikation, dass sie auf der Intensivstation beatmet werden mussten.

5.3.3 Diskussion

Obwohl verschiedene Chemotherapeutika bzw. Vakzinen zur Behandlung und Prävention einer Influenzainfektion zur Verfügung stehen, ist die Erkrankung nach wie vor eine erhebliche Belastung des Gesundheitssystems und kann nach WHO-Schätzungen in einem durchschnittlichen Jahr bis zu 15 % der Bevölkerung betreffen[238]. Ausbrüche von Influenza gehen mit einer erheblichen Erhöhung von Krankenhauseinweisungen einher, die v.a. ältere Patienten über 65 Jahre und Personen mit chronischen Grundleiden, wie kardiovaskuläre und pulmonale Erkrankungen, betreffen[81]. Influenzabedingte Todesfälle können aus Pneumonien, bakteriellen Superinfektionen und der

Exazerbation kardiopulmonaler Grunderkrankungen resultieren und das Risiko, an einer Pneumonie zu sterben, steigt exponentiell mit der Anzahl der zugrunde liegenden chronischen Erkrankungen sowie einem hohen Lebensalter[17]. Obwohl die Impfung gegen Influenza als vorrangig bei der Prävention der Influenza angesehen wird, ist ihre Anwendung begrenzt: Die Fähigkeit des Virus zu antigener Variabilität erschwert eine rechtzeitige Beschaffung von mit den zirkulierenden Stämmen übereinstimmenden Impfstoffen, und selbst bei guter Übereinstimmung beträgt die Effektivität eines Impfstoffes in der älteren Bevölkerung < 65 Jahre nur ca. 50 % bis 60 %[36]. Hinzu kommt, dass nur wenige Personen, für die eine Impfung empfohlen wird, diese Präventionsmaßnahme in Anspruch nehmen[45, 190].

Zwei Klassen von Chemotherapeutika, die für die Behandlung bzw. Prävention der Influenza geeignet sind, werden zurzeit vermarktet: die M2-Inhibitoren (Rimantadin und (in der EU ausschließlich) Amantadin) sowie die NI (Zanamivir und Oseltamivir). In einer Metaanalyse von doppeltblinden klinischen Studien zur Wirksamkeit von Amantadin bei der Behandlung der Influenza (insgesamt 506 Personen, 230 in der Amantadin-, 276 in der Placebogruppe) wurde eine Verkürzung der Fieberdauer von einem Tag (95 % KI 0,73; 1,29) gegenüber Placebo festgestellt. Der Effekt von Rimantadin auf die Fieberdauer war (auch im direkten Vergleich) mit Amantadin vergleichbar hoch. In einer Studie war Aspirin jedoch effektiver als Amantadin bei der Reduktion von Fieber (Verkürzung der Fieberdauer um 0,47 Tage; 95 % KI 0,17; 0,76)[62]. Effektiv sind die M2-Inhibitoren auch, wenn sie zur Prophylaxe einer Influenzainfektion eingenommen werden (Amantadin: RR = 0,39; 95 % KI 0,31; 0,49 und Rimantadin: RR = 0,28; 95 % KI 0,08; 1,08 gegenüber Placebo). Belastend bei der Einnahme von M2-Inhibitoren sind jedoch die zentralvervösen und gastrointestinalen Nebenwirkungen, die v.a. bei der älteren Bevölkerung in hohem Maße auftreten. Von medikamentenbedingten Nebenwirkungen wird nach Anwendung von Amantadin in bis zu > 40 % berichtet[216]. Schätzungen gehen von ca. 12,5 % von Personen mit Amantadinprophylaxe in Pflegeheimen aus, die die Medikation aufgrund UW abgebrochen haben[69, 124, 217]. Anwendungsbeobachtungen von M2-Inhibitoren zeigten nach kurzer Behandlungsdauer regelmäßig eine hohe Rate von resistenten Influenzastämmen[74, 95, 106]. Hinzu kommt das eingeschränkte Wirkungsspektrum (nur gegen Influenza A). Die NI besitzen Wirkungsmechanismen, die gegen Influenza-A- sowie –B-Stämme gerichtet sind, sie besitzen ein geringeres Potential für die Ausbildung resistenter Stämme und zeigen ein vergleichbar günstigeres Nebenwirkungsprofil. Die Medikamentenklasse ist somit eine deutliche Verbesserung gegenüber den M2-Inhibitoren.

5.3.3.1 Kritische Betrachtung der Publikationen

Für den vorliegenden HTA-Bericht wurden alle doppeltblinden RCT und alle quantitativen Übersichtsarbeiten zur Wirksamkeit der NI bei der Therapie bzw. PEP einer natürlich erworbenen Influenza ausgewertet, sofern sie im Volltext in deutscher oder englischer Sprache publiziert wurden. Dieses Vorgehen bei der Auswahl der Artikel produzierte eine hohe negative Selektionsrate, die v.a. durch eine Überrepräsentierung nicht-systematischer Übersichtsartikel und narrativer Literaturzusammenstellungen bedingt war. Letztere wurden zur Vervollständigung der eigenen systematischen Literaturrecherche benutzt. Aus den Literaturlisten anderer Artikel wurden jedoch keine weiteren relevanten klinischen Studien identifiziert. Auch wurden uns von den Arzneimittelherstellern keine weiteren Daten zu unveröffentlichten Studien oder vorher nicht identifizierter grauer Literatur zur Verfügung gestellt. Leider konnten auch zwei klinische Studien zur Wirksamkeit von Oseltamivir nicht rechtzeitig im Volltext geliefert werden und wurden deshalb aus der systematischen Bewertung ausgeschlossen. Die ausgewählten Studien hatten ähnliche Studiendesigns und legten ähnliche Kriterien bei der Rekrutierung der Teilnehmer bzw. Durchführung der Intervention zugrunde. Die Mehrzahl der Studien untersuchte die Wirksamkeit von NI an einer ansonsten gesunden erwachsenen Bevölkerung bis 65 Jahre. Es wurden jedoch auch Arbeiten zur Wirksamkeit der NI bei Kindern durchgeführt. Unterschiede zwischen den Studien ergaben sich anhand der Definition der Ausschlusskriterien, der Dosierung der Studienmedikation, der Definition der untersuchten Endpunkte und des Anteils von Risikopatienten mit chronischen Begleiterkrankungen oder einem Alter ≥ 65 Jahre. Die Homogenität zwischen den Studien lässt diese als generell geeignet für gepoolte Analysen erscheinen. Die dargestellten Studiencharakteristika waren in den ausgewählten kontrollierten Studien zudem gleichmäßig zwischen den Behandlungsgruppen verteilt.

Die Qualität der Studien erschien insgesamt als gut, doch waren die Beschreibungen zur Methode der Randomisierung und Verblindung gerade bei den frühen Studien nicht ausführlich genug, um eine

eindeutige Bewertung vornehmen zu können. Die Bewertung dieser Kriterien ist jedoch potentiell wichtig, da ausreichende Evidenz vorliegt, dass eine ungenügende Kontrolle dieser Einflussfaktoren zu fälschlich erhöhten Resultaten führen kann[205]. Dieses gilt v.a. vor dem Hintergrund einer selbstlimitierenden und i.d.R. milde verlaufenden Infektionskrankheit, die ein hohes Potential für Placeboeffekte beinhaltet. Die Definition der Einschlusskriterien und Endpunkte in den meisten Studien beruhte zudem auf klinischen Falldefinitionen bzw. subjektiven Einschätzungen durch die Patienten und nicht auf standardisierten Diagnoseleitlinien, was die Gefahr der Überschätzung der Interventionseffekte noch vergrößert. Unklarheit besteht bei der klinischen Relevanz einiger Endpunkte, z.B. in der Frage, wie stark die Einnahme von Antibiotika mit der Inzidenz schwerer bakterieller Komplikationen der Influenza korreliert. Einige quantitative Übersichtsarbeiten verzichteten auf die Metaanalyse von Endpunkten, die als Median (z.B. Median der Symptomdauer) berichtet worden waren, da eine derartige Analyse ohne Kenntnis der arithmetischen Mittelwerte und ihrer Standardabweichungen zur Gewichtung der Studien nicht möglich ist, während andere diese Informationen aus zusätzlichen Angaben der Produkthersteller oder der veröffentlichten Studiencharakteristika zu rekonstruieren suchten.

5.3.3.2 Wirksamkeit von Neuradiminasehemmern bei der Behandlung der Influenza

Der NICE-HTA-Bericht[55, 227] berechnete für ansonsten gesunde Erwachsene, die 10 mg Zanamivir 2 x täglich innerhalb von 48 Stunden nach Symptombeginn inhaliert hatten, eine Verkürzung der Symptomdauer um 0,78 Tage gegenüber Placebo. In der Gruppe der Risikopatienten und der IPP war dieser Unterschied nur geringfügig höher (0,93 Tage in der Risiko-ITT-Population (nicht signifikant) und 1,26 bzw. 1,99 Tage in den influenzapositiven Gesamt- bzw. Risikopopulation). Eine ältere Studie, die weitere Subgruppenanalysen aus gepoolten Daten berechnete, berichtete Unterschiede in der Symptomdauer bis zu drei Tagen für einige Subgruppen (z.B. Patienten mit Fieber oder Patienten über 50 Jahre)[157]. Auch Kinder unter zwölf Jahren hatten, nachdem sie Zanamivir inhaliert hatten, eine um einen Tag verkürzte Krankheitsdauer gegenüber Placebo[101].
Die Unterschiede in der Dauer der Influenzasymptome nach Einnahme von 75 mg Oseltamivir 2 x / Tag waren für ansonsten gesunde Erwachsene bzw. Erwachsene mit chronischen Grunderkrankungen noch geringfügiger (Verkürzung der Dauer der Grippesymptome um 0,86 Tage bzw. 0,35 Tage in der ITT-Population und um 1,38 Tage bzw. 0,45 Tage in der IPP[55, 227]. Influenzapositive Kinder unter zwölf Jahren zeigen bei Einnahme von Oseltamivir eine Verkürzung der Symptomdauer um ca. 1,5 Tage[237].
Dabei wurde die Wirksamkeit der NI im Wesentlichen für die Influenza A belegt, da die Prävalenz von Influenza B in den einzelnen RCT deutlicher niedriger lag und somit meistens keine ausreichende statistische Aussagekraft zum Nachweis eines signifikanten Behandlungsvorteils erzielt wurde. Eine Metaanalyse der gepoolten Daten aller Personen mit einer Influenza B-Infektion zur Effektivität von Zanamivir zeigte jedoch im Vergleich zu Influenza A einen noch stärker ausgeprägten Nutzen bei der Verringerung wichtiger Influenzsymptome und der Dauer bis zur Wiederaufnahme alltäglicher Aktivitäten[176]. In einer Studie mit experimenteller Influenza B wurde nachgewiesen, dass Oseltamivir sowohl die Krankheitsdauer als auch die Virusmenge und Dauer der Virenfreisetzung reduzieren kann[96].

Randomisierte klinische Studien werden unter kontrollierten Bedingungen durchgeführt, die bei einer Einnahme der Medikamente unter Alltagsbedingungen nicht gegeben sind. In den meisten Zanamivirstudien wurden z.B. alle Patienten in der richtigen Handhabung des Diskhalers geschult, und jene, die nicht in der Lage waren, das Inhaliergerät zu bedienen, wurden i.d.R. von der Teilnahme ausgeschlossen. Zudem war der Anteil von Patienten mit schweren Grunderkrankungen in den RCT aufgrund vorher festgelegter Ausschlusskriterien im Allgemeinen nur gering. Unter den Teilnehmern der ausgewerteten Studien, die aktiv Patienten mit einem höheren Risiko für Influenzakomplikationen rekrutierten, befanden sich hauptsächlich ältere Personen über 65 Jahre oder Patienten mit moderaten chronischen kardiopulmonalen oder metabolischen Erkrankungen. Patienten mit sehr schweren Grundleiden (z.B. Immunkompromittierte oder Personen mit instabilen Zuständen) wurden aus Sicherheitsgründen in der Mehrzahl der Studien ausgeschlossen. Es ist somit nicht überraschend, dass die Inzidenz von schweren Influenzakomplikationen in den bewerteten Studien nicht hoch war. Einige Untersuchungen verließen sich zudem auf die Quantifizierung des Verbrauchs von Antibiotika als Surrogat für komplizierte Krankheitsverläufe, wobei nicht genau geklärt wurde, wie stark dieser Indikator mit dem Auftreten von bakteriellen Superinfektionen der Influenza korreliert. Auch in einer

gepoolten Analyse der Daten von Risikopatienten[128] wurden insgesamt nur sechs Patienten (zwei mit Placebo-, vier mit Zanamivireinnahme) aufgrund einer Influenzakomplikation hospitalisiert. Eine Studie zur Wirksamkeit von Oseltamivir berichtete zwar von einer um 50 % niedrigeren Hospitalisierungsrate unter den Risikopatienten mit Oseltamivireinnahme (1,6 % vs. 3,2 %), doch war der Verlauf der Infektion nur bei zwei Placebopatienten so schwer, dass sie aufgrund ihres Zustands beatmet werden mussten[120]. Die Aussagekraft der kontrollierten Studien ist darüber hinaus beschränkt, da alle Patienten innerhalb einer begrenzten Zeitperiode (meist innerhalb von 36 bis 48 Stunden nach Symptombeginn) eingeschlossen wurden. In der Routinepraxis ist davon auszugehen, dass eine verlässliche Influenzadiagnose innerhalb dieses Zeitfensters nicht immer sichergestellt werden kann.

Zur genaueren Beurteilung der Effektivität eines Medikamentes unter realen Versorgungsbedingungen sind deshalb Beobachtungsstudien geeignet, die nach Einführung des Arzneimittels an großen Kollektiven durchgeführt werden können[22]. Diese Daten geben die Versorgungsrealität für eine normale Patientenpopulation exakter wieder, als dieses unter den kontrollierten Versuchsbedingungen einer klinischen Studie möglich ist. Beobachtungsanalysen sind zwar von einer niedrigeren methodischen Qualität, erreichen in der Regel jedoch eine ausreichende statistische Aussagekraft, um den Auswirkungen eines Medikaments auf seltene Ereignisse (wie z.B. seltene medikamentöse Nebenwirkungen oder schwere Influenzakomplikationen) im Verlauf einer Behandlung zu beurteilen.

In einer Datenbankanalyse mit Versicherten der zweitgrößten US-Managed Care Organisation war die Häufigkeit von Influenzakomplikationen insgesamt sehr gering[137]. Bei 5.450 Patienten mit insgesamt 5.498 Zanamivirverschreibungen wurden 40 respiratorische Komplikationen (31 Pneumonien, Bronchitiden oder Exazerbationen respiratorischer Grunderkrankungen) identifiziert, was einer Inzidenz von 0,7 % entspricht. Schwere Verläufe mit respiratorischem Versagen oder der Notwendigkeit einer Beatmung traten nicht auf. Vergleichbare Ergebnisse ergaben sich in einer anderen Datenbankstudie (N = 43.741) mit Diagnosen und Medikamentenverordnungen aus einer anderen HMO[50]. Die Autoren analysierten retrospektiv eine Kohorte von Versicherten und fanden keinen eindeutigen Nutzen für das Auftreten von Influenzakomplikationen in der Gruppe der Patienten mir Zanamivirinhalation. 2.337 Patienten mit einer Influenzadiagnose und einer gleichzeitigen Verschreibung von Zanamivir wurden für diese Analyse mit der gleichen Anzahl unbehandelter Kontrollen mittels eines Propensity Scores gematcht. Für Influenzakomplikationen, die eine ambulante Behandlung erforderlich machten, zeigte sich ein moderater Überschuss in der Gruppe der mit Zanamivir behandelten Patienten (RR = 1,16; 95 % KI 1,02; 1,33). Insgesamt traten ambulante Komplikationen nur selten auf (v.a. respiratorische Komplikationen mit 11,3 % in der Kontroll- und 12,9 % in der Zanamivirgruppe (RR = 1,14; 95 % KI 0,98; 1,34). Noch seltener waren Komplikationen, die zu einer Hospitalisierung führten. Sie wurden zu 0,6 % in der Zanamivir- und zu 1 % in der Kontrollgruppe beobachtet (RR = 0,58; 95 % KI 0,30; 1,12). Auch hier waren respiratorische Komplikationen das häufigste Ereignis (0,4 vs. 0,7 %; RR = 0,56; 95 % KI 0,25; 1,27). Eine Hospitalisierung aufgrund einer akuten Manifestation einer Grippekomplikation wurde bei 0,3 % der unbehandelten, jedoch bei keinem Patienten in der Zanamivirgruppe beobachtet. Bei der Menge des Verbrauchs von Antibiotika wurde wiederum ein leicht höherer Verbrauch in der Zanamivirgruppe festgestellt (16,3 % vs. 14,8 %; RR = 1,10; 95 % KI 0,97; 1,26).

Eine Schwäche dieser Studie liegt sicherlich in ihrem retrospektiven Design, das Misklassifikationen zulässt, da nicht überprüft werden konnte, ob die Patienten das verschriebene Medikament eingenommen oder alternativ Zanamivir ohne Verschreibung aus einer anderen Quelle bezogen hatten. In Sensitivitätsanalysen, bei denen die Krankenakten von 189 Patienten nach einer dokumentierten Influenzadiagnose ausgewertet wurden, konnte ein höherer Anteil bestätigter Diagnosen in der Gruppe der Patienten mit einer Zanamivirverschreibung identifiziert werden (89,4 % vs. 73,9 %). Die Autoren erklären diese Beobachtung damit, dass die behandelnden Ärzte die Diagnose möglicherweise sorgfältiger dokumentierten, um eine Zanamivirverschreibung gegenüber der HMO rechtfertigen zu können. Doch kann auch hier die Möglichkeit einer Misklassifikation der Medikamenteneinnahme nicht vollständig ausgeschlossen werden.

Trotz ihrer methodischen Limitationen spiegeln Datenbankanalysen die Versorgungsrealität besser wider als kontrollierte Studien. In Datenbankanalysen von Versichertenkohorten werden sämtliche Patienten mit einem NI-Rezept erfasst, also auch jene, die das Mittel zu einem späten Zeitpunkt (z.B. später als 36 oder 48 Stunden) eingenommen haben. Auf die Bedeutung einer frühen Einnahme von NI ist in mehreren kontrollierten und nicht kontrollierten Studien hingewiesen worden[11, 168, 209]. Zwei nicht-randomisierte Interventionsstudien an 1.246 Patienten mit 75 mg Oseltamivir 2 x täglich zeigten bei einer frühen Behandlung innerhalb der ersten zwölf Stunden nach Symptombeginn sowohl eine

um 3,1 Tage (95 % KI 2,7; 3,6) kürzere Krankheitsdauer, als auch eine verkürzte Dauer bis zur Rückkehr zu normalen Aktivitäten und einen verminderten Schweregrad der Krankheitssymptome im Vergleich zu Patienten mit einer verzögerten Behandlung nach 48 Stunden[11]. In der zweiten Studie war im Rahmen der Kontrolle eines Ausbruchs von Influenza A in einem Altenpflegeheim bei frühzeitiger Einnahme von Oseltamivir die Fieberdauer gegenüber Patienten mit einer späteren Behandlung verkürzt[209]. Die sofortige Einnahme nach Symptombeginn war mit einer Fieberdauer von 26 ± 18 Stunden assoziiert (22 Patienten), die Einnahme innerhalb von zwölf Stunden nach Symptombeginn mit einer Fieberdauer von 38 ± 21 Stunden (vier Fälle), Einnahme zwischen 13 und 24 Stunden mit einer Fieberdauer von 54 ± 12 Stunden (fünf Fälle) und von 120 Stunden bei Einnahme von seltamivir innerhalb von 72 Stunden nach Symptombeginn (ein Fall).

Die Inhalation von Zanamivir kann nach bisherigen Erfahrungen als sicher bewertet werden. Nach den Ergebnissen einer doppeltblinden randomisierten placebokontrollierten Studie haben auch Asthmatiker kein erhöhtes Risiko, aufgrund der Medikamenteninhalation einen Asthmaanfall oder eine Verschlechterung der Lungenfunktion zu erleiden[43]. In Einzelfällen wurde unter der Inhalation von Zanamivir jedoch über das Auftreten von respiratorischem Distress und Hypoxie bei Patienten mit und ohne Asthma bzw. COPD berichtet[239]. Die Ergebnisse dieser und der bewerteten Studie zur Wirksamkeit von Zanamivir bei Patienten mit obstruktiven Lungenerkrankungen[161] sind aufgrund der begrenzten Anzahl von behandelten Patienten mit schwerem Asthma bronchiale oder anderen schweren chronischen Atemwegserkrankungen jedoch nicht ausreichend, um die Wirksamkeit und Sicherheit von Zanamivir bei dieser Patientengruppe eindeutig zu belegen.

Bezüglich der Applikationsart von Zanamivir sind Bedenken geäußert worden, dass Schwierigkeiten beim Gebrauch des Diskhalers zu einer ungenügenden Applikation des Wirkstoffs führen können. In der Tat berichtete das Personal eines Pflegeheims während eines Influenzaausbruchs über einen erheblichen Anteil von älteren und schlecht orientierten Patienten, die nicht in der Lage waren, das Inhaliergerät adäquat zu bedienen (30 % der 80- bis 89-jährigen und 19 % der über 90-jährigen Altenheimbewohner)[132]. Diggory und seine Mitautoren zeigten in einer randomisierten kontrollierten Interventionsstudie, dass ältere Patienten ≥ 65 Jahre gegenüber einem einfacheren Inhaliergerät Schwierigkeiten beim Laden des Diskhalers und bei der Koordination der Handbewegung und Inspiration zeigten[64]. In Befragungen von größeren Patientenkollektiven (N = 26.170) wurde der Gebrauch des Diskhalers dagegen von 91 % aller Teilnehmer als leicht zu bedienen bewertet. Da die Reaktion dieses Surveys mit 54,7 % relativ gering war, sind Selektionseffekte bezüglich der älteren und multimorbiden Population, die nach den Erfahrungen der anderen Studien zu Schwierigkeiten beim Gebrauch des Geräts neigen, jedoch nicht auszuschließen[116].

Eine mögliche Gefahr bei der systematischen Bewertung von Studienergebnissen liegt in der Möglichkeit eines Publikationsbias[72]. Dieser Bias liegt vor, wenn Studien mit negativen Ergebnissen nicht oder nur verzögert publiziert werden und somit nicht in eine Metaanalyse einbezogen werden können. Die für diesen Bericht ausgewerteten quantitativen Übersichtsarbeiten zur Wirksamkeit von NI schlossen auch unpublizierte Studien der Herstellerfirmen mit ein[128, 212]. Für die Analyse der Wirksamkeit von Oseltamivir standen den Autoren die Originaldaten von acht unveröffentlichten Studien für eine gepoolte Analyse zur Verfügung. Der Einschluss unveröffentlichter Studien führte in diesen Analysen nicht zu einer Änderung der Richtung der Ergebnisse der Einzelpublikationen. Obwohl die Möglichkeit eines schweren Publikationsbias durch diese Befunde relativiert wird, ist nicht auszuschließen, dass die zusätzlich eingeschlossenen Studien nicht repräsentativ für alle unpublizierten Untersuchungen sind und weitere mit negativen Resultaten durchgeführt wurden, die nicht in die gepoolten Auswertungen einbezogen werden konnten[213]. Hinweise für einen möglichen Publikationsbias ergeben sich aus der Mitteilung des Bundesministeriums für Gesundheit und Soziale Sicherung (BMGS) vom 24. März 2003, die auf negative Ergebnisse von zwei unveröffentlichten Studien zur Therapie der Influenza mit Oseltamivir bei Patienten mit chronischen kardialen und respiratorischen Erkrankungen sowie bei Kindern mit Asthma verweist[38].

Ein besonderer Fall des Publikationsbias liegt vor, wenn Veröffentlichungen nicht in systematischen Analysen berücksichtigt werden, wenn sie nicht auf Englisch oder einer den Autoren einer Übersichtsarbeit verständlichen Sprache verfasst wurden (Language Bias). Für diesen HTA-Bericht wurde eine Studie zur Wirksamkeit von Oseltamivir identifiziert, die im Volltext auf Japanisch veröffentlicht wurden. Die englischsprachige Zusammenfassung der Studie zur Therapie der Influenza berichtete über eine Verkürzung der Dauer der Grippesymptome um 23,3 Stunden und bestätigte somit die Ergebnisse der englischsprachigen Publikationen[122].

5.3.3.3 Wirksamkeit von Neuraminidasehemmern in der Postexpositionsprophylaxe

Bei der Analyse zur Wirksamkeit von NI in der PEP der Infektion mit Influenza A und B wurden vier Studien, die die Einschlusskriterien des Berichts erfüllten, berücksichtigt. Diese Studien untersuchten die Prophylaxe in Haushalten mit einem influenzaerkrankten Familienmitglied. Influenzaprävention in Haushalten bzw. Familien gilt als eine geeignete Maßnahme zur Verhinderung einer weiteren Ausbreitung der Erkrankung. In drei Studien wurden die Wirksamkeit der täglichen Inhalation von 10 mg Zanamivir untersucht; eine Studie analysierte zusätzlich noch die intranasale Anwendung von Zanamivir. Nur eine Studie behandelte die PEP mit Oseltamivir.

Zur Wirksamkeit der NI in der saisonalen Prophylaxe während eines Grippeausbruchs in der Gemeinde sind mehrere affirmative Studien veröffentlicht worden[27, 49, 92, 96, 100, 184]. In Deutschland sind zur medikamentösen Prophylaxe der Influenza nur Oseltamivir und Amantadin zugelassen. Ein entsprechendes Zulassungsverfahren für Zanamivir ist jedoch in Vorbereitung[241].

Für die Wirksamkeit von Zanamivir und Oseltamivir ist entscheidend, dass innerhalb von 48 Stunden nach Kontakt mit einer erkrankten Person mit der Postprophylaxe begonnen wird. Die Dauer der Medikamenteneinnahme lag in den ausgewerteten Studien zur PEP bei fünf bis zehn Tagen. Die PEP mit inhaliertem Zanamivir zeigte in allen drei Studien[94, 118, 155] einen protektiven Effekt. Statistische Signifikanz auf dem 5 %-Niveau erreichten nur die Ergebnisse von zwei dieser drei Studien[94, 155]. Eine Metaanalyse der Studien von Hayden et al. und Kaiser et al.[94, 118] ergab ein geschätztes OR von 0,19 (95 % KI 0,09; 0,38)[227]. Die intranasale Anwendung von Zanamivir[118] führte zu keiner Reduktion der Influenzaneuerkrankungsrate. Die PEP mit Oseltamivir wurde nur in einer Studie [235]beurteilt. Hier zeigte auch die tägliche orale Einnahme von 75 mg Oseltamivir über einen Zeitraum von sieben Tagen einen prophylaktischen Effekt (OR = 0,10; 95 % KI 0,03; 0,34).

Protektive Effekte mit einer Infektionsverringerung von 68 % in der Gruppe der Patienten mit positivem Indexfall bzw. 73 % in der ITT-Population zeigten sich auch in einer aktuellen, randomisierten (jedoch nicht verblindeten) Interventionsstudie zur PEP in Familien[93]. Diese Studie berechnete einen protektiven Effekt von 55 % (95 % KI -13, 82) in der influenzapositiven und von 49 % (95 % KI 16, 85) in der ITT-Population für Kinder ≤ zwölf Jahre[93].

Bei der zusammenfassenden Beurteilung der Studien muss berücksichtigt werden, dass sich die Untersuchungen teilweise auf ausgewählte Bevölkerungsgruppen beziehen, bei denen aufgrund der Ausschlusskriterien u.a. der Anteil der Personen mit schweren Grunderkrankungen relativ niedrig ist. Des Weiteren erfolgte in den analysierten Studien keine getrennte Auswertung nach Altersgruppen. Es können somit keine Aussagen über die spezielle Wirksamkeit für die Risikogruppe der älteren Personen und für Kinder getroffen werden.

Studien, die mit älteren Bewohnern von Pflegeheimen durchgeführt worden sind[27, 184, 203] ermittelten bei Einnahme von Oseltamivir oder Zanamivir sowohl bei der saisonalen als auch der PEP eine verringerte Erkrankungsrate. Nebenwirkungen der Medikamenteneinnahme waren vor allem Kopfschmerzen und Beschwerden des oberen Gastrointestinaltrakts, wobei diese in den Behandlungs- und Placebogruppen in vergleichbarer Häufigkeit auftraten. Die PEP mit Zanamivir und Oseltamivir führte in diesen Studien gleichermaßen zu einem protektiven Effekt. In verschiedenen Fallserien, die an überwiegend vakzinierten Personen durchgeführt wurden, waren NI in der Lage, Influenzaausbrüche in Pflegeheimen, die Amantadin nicht kontrollieren konnte, erfolgreich zu beenden[27, 132]. Die Fallserien zeigten zudem eine geringere Hospitalisierungsrate bzw. weniger Todesfälle unter den Patienten mit NI-Prophylaxe als bei historischen Kontrollen oder Bewohnern von anderen Institutionen, die nicht oder mit M2-Inhibitoren behandelt worden waren[27, 132, 180].

Eine Influenzachemoprophylaxe wird vor allem dann ihren Hauptnutzen entwickeln, wenn keine Vakzine zur Verfügung stehen. Eine Anwendung erscheint außerdem sinnvoll bei geimpften Personen, bei denen noch keine Immunantwort auf die Impfung erfolgt ist, bei Patienten, die eine Impfunverträglichkeit aufweisen oder für Personen, die kurzfristig einem hohen Infektionsrisiko ausgesetzt sind, wie z.B. Pflegepersonal in Krankenhäusern und Altenheimen nach Auftreten eines Influenzaindexfalls.

5.3.3.4 Fazit

Für die Forschungsfrage nach der Effektivität von NI bei der Therapie der Influenza lässt sich anhand der vorliegenden Evidenz der Schluss ziehen, dass NI als neuartige Medikamentenklasse eine

Alternative zu den M2-Inhibitoren sind. NI zeigen eine vergleichbar hohe Effektivität bei der Reduktion der Krankheitsdauer im Rahmen einer Infektion mit Influenza A, besitzen darüber hinaus ein erweitertes Wirkungsspektrum auch gegenüber Influenza B und zeigen – im Gegensatz zu den oft zum Therapieabbruch führenden UW von Amantadin - ein vergleichbar günstiges Nebenwirkungsprofil mit leichten und transienten gastrointestinalen Nebenwirkungen nach Einnahme von Oseltamivir. Die Frage nach der klinischen Relevanz von NI lässt sich dagegen nur schwer beurteilen. Die gepoolten Auswertungen der publizierten kontrollierten Studien belegen einen moderaten Therapienutzen der NI für die Dauer subjektiv eingeschätzter Symptome von ca. einem Tag in einer überwiegend jungen und ansonsten gesunden Population von Patienten. Dieser Effekt - ein Tag weniger Fieber, Kopfschmerzen oder Krankheitsgefühl - ist vernachlässigbar und rechtfertigt eine allgemeine Verschreibung von NI nicht. Dieses gilt v.a. vor dem Hintergrund, dass eine schnelle und zuverlässige Influenzadiagnose, die eine Vorraussetzung für die Effektivität der NI ist, in der Praxis nicht immer möglich sein dürfte und darüber hinaus verschiedene und effektive antipyretische periphere Analgetika seit vielen Jahren zugelassen sind.

Ein therapeutischer Nutzen der NI für eine ältere und morbide Bevölkerung mit einer Influenzainfektion wurde in den veröffentlichten Studien nur unzureichend gezeigt. Zwar demonstrierten die bewerteten RCT in Subgruppenanalysen eine stärkere Wirkung der NI auf die Krankheitsdauer und den Schweregrad der Symptome als bei den gesunden Erwachsenen, doch waren schwerwiegende Infektionsverläufe insgesamt seltene Ereignisse. Auch gepoolte Analysen und retrospektive Datenbankanalysen dokumentierten seltene und schwerwiegende Komplikationen nicht in einem ausreichenden Maß, um einen eindeutigen Vorteil der NI erkennen zu lassen. Einige Datenbankstudien und gepoolte Analysen lassen jedoch eine Tendenz zu einer niedrigeren Hospitalisierungsrate nach Behandlung mit NI erkennen.

In der PEP zeigten die bewerteten Studien eine hohe Effektivität von NI bei der Reduktion der Erkrankungsrate von Influenza A und B.

Nach der vorliegenden Evidenz können NI als ein geeignetes Adjunkt zur jährlichen Vakzinierung von Patienten mit einem erhöhten Risiko für Influenzakomplikationen verstanden werden. Bei erfolgloser Primärprophylaxe ist individuell zu entscheiden, ob Oseltamivir oder Zanamivir zur Therapie der Influenzainfektion verschrieben werden sollen. Eine generelle Anwendung von NI in der Therapie oder PEP von jungen und ansonsten gesunden Patienten kann nicht empfohlen werden, was auch durch die Haltung des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen dokumentiert wird[38]. Die vorsichtige Haltung gegenüber NI wird auch durch die aktuellen Behandlungsempfehlungen der Paul-Ehrlich-Gesellschaft und der Deutschen Vereinigung zur Bekämpfung der Viruskrankheiten zum Ausdruck gebracht[241], die in erster Linie die Behandlung von Risikopatienten und Personen mit Kontakt zu Risikopatienten empfehlen, die Behandlung von jungen immunkompetenten Patienten dagegen nur beim Vorliegen einer fieberhaften Erkrankung als sinnvoll ansehen. Eine prophylaktische Gabe von NI an Beschäftigte von Einrichtungen mit institutionalisierten Personen, die ein hohes Risiko für schwere Verläufe einer Influenza haben (z.B. in Krankenhäusern, Alten- oder Pflegeheimen) ist dagegen angezeigt.

Zukünftige Forschungsschwerpunkte sollten sich auf ein prospektives Monitoring schwerer Influenzakomplikationen und resistenter Virenstämme in Abhängigkeit vom Impfstatus der Patienten oder der Einnahme zusätzlicher Medikamente konzentrieren. Zukünftige klinische Studien sollten zudem die Wirksamkeit aller zugelassenen Chemotherapeutika im direkten Vergleich evaluieren. Von besonderer Bedeutung ist jedoch die Untersuchung der Validität einer Influenzadiagnose in der Routinepraxis, da ein Erfolg der Behandlung mit NI entscheidend von einer rechtzeitigen und präzisen Diagnosestellung abhängt. Des Weiteren sollte die Anwendung von NI bei der Behandlung potentiell schwerer Verlaufsformen der Influenza, z.B. ihrer Wirksamkeit auf bekannte aggressive Influenzastämme, evaluiert werden. Hierbei sollte auch die Möglichkeit alternativer Applikationsformen, wie die Effektivität von Kombinationsbehandlungen oder die intravenöse Gabe von Zanamivir bei schweren akuten Verläufen näher untersucht werden.

5.4 Ökonomische Bewertung

5.4.1 Methodik

Analog zum Vorgehen bei der Bewertung der medizinischen Effektivität wird zur Beantwortung der in Abschnitt „Gesundheitsökonomische Effizienz" aufgeworfenen ökonomischen Fragestellungen zunächst eine systematische Literaturrecherche durchgeführt. Hierbei sollten einerseits Publikationen aus internationalen HTA-Einrichtungen, andererseits Primärstudien und Übersichtsarbeiten bzw. entscheidungsanalytische Modellierungen identifiziert werden. Insbesondere sollen bei der Beurteilung der Evidenz ökonomische Studien mit Bezug auf den deutschen Versorgungskontext berücksichtigt werden, um die spätere Übertragbarkeit internationaler Studienergebnisse einschätzen zu können. Die einzelnen für die Bewertung der Kosteneffektivität von NI genutzten Studien werden zunächst deskriptiv dargestellt. In einem anschließenden kritischen Kommentar soll die Methodik und Vergleichbarkeit jeder ökonomischen Evaluation beurteilt werden. Die Ergebnisse der Studien-bewertungen werden im Abschnitt „Diskussion" zusammengefasst und unter Beachtung der ökonomischen Fragestellung diskutiert.

5.4.1.1 Zielpopulation

Die Zielpopulation umfasst Patienten aller Altersgruppen. Aufgrund des unterschiedlichen Krankheitsverlaufs der Influenza und der damit verbundenen Kosten wird jedoch die Kosteneffektivität der NI für verschiedene Subpopulationen separat untersucht. Diese sind Kinder, Erwachsene und Personen mit erhöhtem Risiko, zu denen auch die Persongruppe der Senioren gehört.

5.4.1.2 Literaturrecherche

Zur Identifikation aller weltweiten HTA-Institutionen, die Projekte auf dem Gesundheitssektor bearbeiten, wurde auf ein Verzeichnis vom International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INAHTA) zurückgegriffen. In diesem Verzeichnis sind europäische, kanadische, US-amerikanische, australische und weitere HTA-Institutionen aufgelistet. Die Homepages dieser Institutionen wurden, soweit möglich, hinsichtlich relevanter Publikationen und laufender Projekte durchsucht.

Daraufhin wurde eine breit angelegte und systematische Recherche in den Datenbanken NHS-CRD-DARE (CDAR94) Cochrane Library Central (CCTR93), MEDLINE (ME90), MEDLINE Alert (ME0A), Somed (SM78), CATLINE (CA66), AMED (CB85), Biosis-Previews (BA93), EMBASE (EM90), EMBASE Alert (EA08), Scisearch (IS90), Elsevier Biobase (EB94), IPA (IA70), Cab-Health (AZ72), CAB abstracts (CV72), Gerolit (GE79), Heclinet (HN69) sowie Ethmed (ED93) durchgeführt.

Die Suche wurde auf den Zeitraum von 1999 bis 2004 eingeschränkt. Einbezogen wurden Publikationen in englischer und deutscher Sprache. Die genaue Suchstrategie ist im Anhang aufgeführt.

Zusätzlich wurden bezüglich bisher unveröffentlichter ökonomischer Studien die folgenden Hersteller von NI kontaktiert:

- GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG, Theresienhöhe 11, 80339 München (Zanamivir)
- Hoffmann-La Roche AG, Emil-Barell-Str. 1, 79639 Grenzach-Wyhlen (Oseltamivir)

Um weitere Quellen zu identifizieren und Literatur zu berücksichtigen, die erst nach Abschluss der elektronischen Recherche veröffentlicht worden ist, wurde im Rahmen der Bearbeitung des Themas außerdem eine manuelle Internetsuche durchgeführt.

5.4.1.3 Bewertung der Information

Aus den Treffern der elektronischen Literatursuche wurden manuell, zunächst von zwei Mitarbeitern unabhängig, alle Publikationen selektiert, die einen ökonomischen Themenbezug vermuten lassen. Neben Veröffentlichungen, die bereits im Titel oder in der Zusammenfassung eindeutig Kosten- oder Kosteneffektivitätsaspekte der NI zum Gegenstand der Studie machen, wurden hierbei auch Übersichts- und Übersichtsarbeitsartikel ohne eindeutige Kurzfassung ausgewählt, da sie häufig eine ökonomische Betrachtung des Themas enthalten.

Die Dokumentation der methodischen Qualität erfolgte anhand der Checkliste zur Beurteilung der methodischen Qualität gesundheitsökonomischer Verfahren der German Scientific Working Group Technology Assessment for Health Care[80]. Die zu berücksichtigenden Kriterien bei der Beurteilung der gesundheitsökonomischen Publikationen verlangen präzise Angaben zu den Themen:

- Fragestellung
- Evaluationsrahmen
- Analysemethoden und Modellierung
- Gesundheitseffekte
- Kosten
- Diskontierung
- Ergebnispräsentation
- Behandlung von Unsicherheiten
- Diskussion
- Schlussfolgerungen

Ausgeschlossen von der Beurteilung wurden Studien, die die oben genannten Kriterien nicht erfüllten oder aber keinen adäquaten Themenbezug aufwiesen. Die Resultatsdarstellung erfolgt gesondert für jede einzelne eingeschlossene Publikation. Im Diskussionsteil werden die Einzelergebnisse zusammengeführt und im Kontext zu den Forschungsfragen behandelt.

5.4.2 Ergebnisse

Auf Basis der Suchstrategie ergaben sich für die Kombination der medizinischen Fragestellung und dem Ökonomiemodul insgesamt 395 Recherchetreffer. Zusätzlich lieferte die Suche in den Cochrane Datenbanken 49 Treffer. Von diesen wurden anhand der Titeldaten und Zusammenfassungen insgesamt 40 gesundheitsökonomische Literaturquellen ausgewählt und als Volltexte bestellt. Die Handsuche führte zu drei weiteren Treffern. Über den Kontakt zu Hoffmann-La Roche AG konnte eine für die PEP relevante Publikation, die ansonsten nur als Zusammenfassung erhältlich war, als Volltext angefordert werden. Das entsprechende Manuskript wurde vom European Journal of Health Economics bereits zur Veröffentlichung angenommen.

Von den insgesamt 43 potentiell relevanten Publikationen waren 14 ökonomische Evaluationen methodisch und thematisch geeignet, die aufgeworfenen Fragestellungen zu beantworten. Eine Übersicht der von der weiteren Bewertung ausgeschlossenen Publikationen sowie der einzelnen Ausschlussgründe findet sich in Kapitel „Nicht berücksichtigte Literatur“.

5.4.2.1 Berücksichtigte Literatur

Tabelle 22: In der Bewertung berücksichtigte Publikationen.

Publikation	Art der Publikation	Gegenstand der Publikation
Armstrong EP, Khan ZM, Perry AS, Hons MA, Perri LR: **The cost effectiveness of zanamivir and oseltamivir for influenza treatment**[14]	Kosteneffektivitätsstudie	Kosteneffektivität von Zanamivir und Oseltamivir in der Influenzabehandlung von Erwachsenen ohne weitere Erkrankungen.
Brady B, McAuley L, Shukla VK: **Economic evaluation of Zanamivir for the treatment of influenza**[28]	HTA-Bericht im Auftrag des CCOHTA; Kosteneffektivitätsstudie; Kosten-Nutzwert-Analyse	Kosteneffektivität von Zanamivir in der Behandlung von Influenza bei Erwachsenen.
Burls A, Clark W, Stewart T, Preston C, Bryan S, Jefferson T, Fry-Smith A: **Zanamivir for the treatment of influenza in adults: a systematic review and economic evaluation**[39]	HTA-Bericht im Auftrag des NICE; Kosteneffektivitätsstudie; Kosten-Nutzwert-Analyse	Kosteneffektivität von Zanamivir in der Behandlung von Influenza bei Erwachsenen.

Fortsetzung Tabelle 22

Griffin AD, Perry AS, Fleming DM: **Cost-effectiveness analysis of inhaled zanamivir in the treatment of influenza A and B in high-risk patients**[84]	Kosteneffektivitätsstudie; Kosten-Nutzwert-Analyse	Kosteneffektivität von Zanamivir im Vergleich zu einem Placebo bei der Infuenzabehandlung von Hochrisikopatienten.
Husereau DR, Brady B, McGeer A: **Oseltamivir for the treatment of suspected influenza: a clinical and economic assessment**[109]	Kosteneffektivitätsstudie; Kosten-Nutzwert-Analyse	Kosteneffektivität von Oseltamivir im Vergleich zur symptomatischen Therapie.
Mauskopf JA, Cates SC, Griffin AD, Neighbors DM, Lamb SC, Rutherford C: **Cost effectiveness of zanamivir for the treatment of influenza in a high risk population in Australia**[143]	Kosteneffektivitätsstudie; Kosten-Nutzwert-Analyse	Kosteneffektivität von Zanamivir im Vergleich zur symptomatischen Therapie bei der Influenzabehandlung von Hochrisikopatienten.
O'Brien BJ, Goeree R, Blackhouse G, Smieja M, Loeb M: **Oseltamivir for treatment of influenza in healthy adults: pooled trial evidence and cost-effectiveness model for Canada**[174]	Kosteneffektivitätsstudie; Kosten-Nutzwert-Analyse	Kosteneffektivität von Oseltamivir in der Influenzatherapie bei Erwachsenen ohne weitere Erkrankungen
Reisinger K, Greene G, Aultman R, Sander B, Gyldmark M: **Effect of influenza treatment with oseltamivir on health outcome and costs in otherwise healthy children**[188]	Kosteneffektivitätsstudie; Kosten-Nutzwert-Analyse	Kosteneffektivität von Oseltamivir in der Influenzatherapie bei Kindern ohne weitere Erkrankungen
Rothberg MB, He S, Rose DN: **Management of influenza symptoms in healthy adults**[194]	Kosteneffektivitätsstudie; Kosten-Nutzwert-Analyse	Vergleich der Kosteneffektivität von empirischer und testbestätigter antiviraler Influenzatherapie mit der Standardtherapie in einer Population von Erwachsenen ohne weitere Erkrankungen.
Rothberg MB, Bellantonio S, Rose DN: **Management of influenza in adults older than 65 years of age: cost-effectiveness of rapid testing and antiviral therapy**[193]	Kosteneffektivitätsstudie; Kosten-Nutzwert-Analyse	Vergleich der Kosteneffektivität von empirischer und testbestätigter antiviraler Influenzatherapie mit der Standardtherapie in einer Patientengruppe von über 65-Jährigen.
Sander B, Gyldmark M, Bergemann R, Garrison L: **Post-exposure influenza prophylaxis with oseltamivir: Cost-effectiveness and cost-utility in families in the UK**[199]	Kosteneffektivitätsstudie; Kosten-Nutzwert-Analyse	Kosteneffektivität der Postexpositionsprophylaxe mit Oseltamivir.
Scuffham PA, West PA: **Economic evaluation of strategies for the control and management of influenza in Europe**[207]	Kosteneffektivitätsstudie	Kosteneffektivität verschiedener Behandlungs- und Prophylaxestrategien bei älteren Patienten.
Smith KJ, Roberts MS: **Cost-effectiveness of newer treatment strategies for influenza**[214]	Kosteneffektivitätsstudie; Kosten-Nutzwert-Analyse	Kosteneffektivität verschiedener Behandlungsstrategien bei Erwachsenen.
Turner D, Wailoo A, Nicholson K, Cooper N, Sutton A, Abrams K: **Systematic review and economic decision modelling for the prevention and treatment of influenza A and B**[227]	HTA-Bericht im Auftrag des NICE; Kosteneffektivitätsstudie; Kosten-Nutzwert-Analyse	Kosteneffektivität verschiedener Prophylaxe- und Behandlungsstrategien bei Patienten aller Altersgruppen.

NICE = National Institute for Clinical Excellence. CCOHTA = Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment.

Armstrong EP, Khan ZM, Perry AS, Hons MA, Perri LR: **The cost effectiveness of zanamivir and oseltamivir for influenza treatment.**[14]

Zielsetzung

Das Ziel der Studie von Armstrong et al. ist ein Vergleich der Kosteneffektivität von Zanamivir und Oseltamivir in der Influenzatherapie bei Erwachsenen aus Sicht einer amerikanischen Managed-Care-Organisation. Beide Wirkstoffe werden zudem der Selbstmedikation mit freiverkäuflichen Arzneimitteln als übliche Standardtherapie gegenübergestellt.

Methodik

Die Studienpopulation umfasst erwachsene Patienten mit bestätigter Influenzaerkrankung ohne weitere Erkrankungen. Die Effektivitätsdaten sind anhand einer Übersichtsarbeit von 1996 bis 1998

veröffentlichten Studien ermittelt. Um die Kosten und die klinischen Outcomes der drei Behandlungsalternativen bestimmen zu können, konstruieren die Autoren ein Entscheidungsmodell. Als Eingangsgrößen konnten mit Hilfe der Literaturübersichtsarbeit Wahrscheinlichkeiten für die medizinischen Outcomes, zusätzliche erforderliche Arztbesuche, Antibiotikaverschreibungen, Nebenwirkungen, keine Komplikationen, symptomfreie Tage und Krankenhauseinweisungen, ermittelt werden. Einschlusskriterium für die Übersichtsarbeit war nur, dass es sich um eine randomisierte, klinische Studie handelt. Andere Kriterien werden von den Autoren nicht genannt. Die Wahrscheinlichkeitsabschätzungen von sieben Primärstudien wurden in narrativer Methodik kombiniert. Die dabei festgestellten Unterschiede bezüglich Studienpopulation und Durchführungsort haben nach Ansicht der Verfasser keinen Einfluss auf die Analyseergebnisse. In Tabelle 23 sind die Resultate der Übersichtsarbeit zusammengefasst.

Tabelle 23: Wahrscheinlichkeiten verschiedener Outcomes entsprechend der jeweiligen Therapie.

Outcomes	Standardtherapie	Zanamivir	Oseltamivir
Zusätzliche Arztbesuche	0,237	0,218	0,218
Antibiotikaverschreibung	0,173	0,134	0,073
Nebenwirkungen	0	0	0
Keine Komplikationen	0,746	0,814	0,82
Krankenhauseinweisung	0,01	0,0064	0,0079

Zusätzlich verschafft die Verabreichung von Zanamivir den Influenzapatienten 1,5 symptomfreie Tage mehr gegenüber einem Placebo. Mit Oseltamivir können dagegen nur 1,3 Tage gewonnen werden.

In der ökonomischen Analyse werden zwei Nutzenmaße verwendet. Zum einen die Anzahl der erfolgreich behandelten Patienten, zum anderen die Zahl der symptomfreien Tage. Die Anzahl erfolgreich behandelter Patienten ist hierbei äquivalent zu der Zahl vermiedener Komplikationen. Armstrong et al. berechnen die zusätzliche Zahl erfolgreich behandelter Patienten bei Einsatz der NI jeweils als die Differenz der Komplikationsrate von antiviraler Behandlung und der Standardtherapie multipliziert mit der Wahrscheinlichkeit für den Nichteintritt von Nebenwirkungen. Für Zanamivir ergibt sich folglich 0,068 (0,814 minus 0,746) und für Oseltamivir 0,074. Die Werte für die zusätzlichen symptomfreien Tage können direkt aus der Effektivitätsanalyse übernommen werden.

Die Autoren schließen aufgrund der Perspektive einer Managed-Care-Organisation nur die direkten Kosten in ihre Kostenanalyse ein. Eingeschlossen sind die Krankenhauskosten, die ambulanten Behandlungskosten und die Arzneimittelpreise. Die Daten basieren auf den Erkenntnissen einer veröffentlichten, retrospektiven Studie. Demnach wurden die eingesetzten Ressourcen in den Jahren 1997 und 1998 ermittelt. Alle Preise stammen aus dem Jahr 2000. Den Arzneimittelpreisen liegt der durchschnittliche Großhandelspreis zugrunde. Die Kosten für die freiverkäuflichen Medikamente sind nicht in die Analyse eingeschlossen, da diese annahmegemäß von den Patienten getragen werden. Sämtliche Kosten sind in US-Dollar angegeben und werden aufgrund der unterjährigen Zeitspanne der Influenzatherapie wie auch in allen weiteren bewerteten Kosteneffektivitätsstudien keiner Diskontierung unterzogen.

Demnach kosten die Standardtherapie $ 53,81 und die antivirale Behandlung $ 78,15 mit Zanamivir oder mit Oseltamivir $ 103,87. Folglich betragen die Mehrkosten zur üblichen Therapie bei Zanamivir $ 24,34 und bei Oseltamivir $ 50,06.

Um die ermittelten Kosten und Nutzen zu kombinieren, führen die Autoren eine inkrementelle Kosteneffektivitätsanalyse durch. In einer anschließenden Sensitivitätsanalyse werden nacheinander die aus der Literaturübersichtsarbeit und der Kostenanalyse gewonnenen Eingangsparameter des Modells variiert. Zusätzlich untersuchen die Verfasser in einer separaten Analyse den Einfluss von Zanamivir auf Hochrisikopatienten. Außerdem werden die monatlichen inkrementellen Kosten pro Kopf für eine fiktive Managed-Care-Organisation mit 100.000 Mitgliedern berechnet.

Ergebnisse

Die inkrementellen Kosten pro erfolgreich behandelten Patient zur Standardtherapie betragen mit Zanamivir $ 358 und mit Oseltamivir $ 677. Bei der Betrachtung der inkrementellen Kosten pro zusätzlichen symptomfreien Tag ergeben sich $ 16 für Zanamivir und $ 39 für Oseltamivir.

Die Sensitivitätsanalyse zeigt eine große Stabilität der Ergebnisse. Nur die Arzneimittelpreise und die Wahrscheinlichkeit für Krankenhauseinweisungen beeinflussen das Studienergebnis signifikant. Bei der Population mit erhöhtem Risiko kommt es im Vergleich zur Standardtherapie zu Kostenersparnissen von $ 77,33 pro Patient. Für die fiktive Managed-Care-Organisation ergeben sich bei einer Anzahl von 1.900 bis 9.900 Influenzapatienten pro Mitglied zusätzliche monatliche Kosten von $ 0,46 bis $ 2,41 mit Zanamivir und $ 0,95 bis $ 4,95 mit Oseltamivir.

Schlussfolgerungen der Autoren

Zanamivir ist in allen Szenarien und bezüglich aller betrachteten Outcomes im Vergleich zur Standardtherapie kosteneffektiver als Oseltamivir.

Kritischer Kommentar

Die Autoren wählen die Selbstmedikation mit freiverkäuflichen Arzneimitteln als Vergleichsstrategie, weil dieses für das gewählte Studiensetting einer amerikanischen Managed-Care-Organisation sinnvoll scheint. Jedoch besteht aufgrund der damit verbundenen Annahme, dass keine Kosten für symptomlindernde Medikamente entstehen, kein Unterschied zum Vergleich mit einem Szenario keiner Intervention.

Die unsystematische Kombination der Daten aus den Primärstudien wirkt sich negativ auf die Validität der Modellparameter aus. Außerdem ist fraglich, ob die von den Verfassern festgestellte Heterogenität, der in die Übersichtsarbeit einbezogenen Studien, nicht mehr hätte berücksichtigt werden müssen.

Allerdings variieren die Autoren viele unsichere Modellparameter in ihren Sensitivitätsanalysen. Bei Anwendung von mehrdimensionalen Analysen hätte hier jedoch eine bessere Aussagefähigkeit erreicht werden können.

Bei der Beurteilung der Studienergebnisse sollte beachtet werden, dass die Daten zur medizinischen Effektivität nicht aus Studien stammen, die beide Wirkstoffe direkt vergleichen. Folglich beruht die Schlussfolgerung der Autoren ausschließlich auf einem indirekten Vergleich.

Die vergleichsweise geringen inkrementellen Kosten pro symptomfreien Tag resultieren aus der Annahme einer Population mit bestätigter Influenza, da in diesem Fall die in der Versorgungspraxis relevante Diagnoseunsicherheit wegfällt.

Aus diesem Grund sind die Studienergebnisse schlecht mit denen der anderen bewerteten Publikationen vergleichbar. In Verbindung mit den aufgezeigten methodischen Mängeln kommt es zu einer deutlichen Einschränkung der Aussagekraft für die Bewertung der NI. Daher spielen die Studienergebnisse in der weiteren Betrachtung eine untergeordnete Rolle.

Burls A, Clark W, Stewart T, Preston C, Bryan S, Jefferson T, Fry-Smith A: **Zanamivir for the treatment of influenza in adults: a systematic review and economic evaluation.**[40]

Zielsetzung

Der ökonomische Teil des vorliegenden HTA-Berichts im Auftrag d-

Anhand einer systematischen Literaturübersichtsarbeit treffen die Autoren im ersten Teil ihres Berichts Aussagen zur medizinischen Effektivität des Wirkstoffs. Gesucht worden ist in den Datenbanken MEDLINE, PubMed, EMBASE, Science Citation Index, Cochrane Library und dem Glaxo Wellcome Clinical Trails Register bis einschließlich März 2000. Die Suchstrategie und die genauen Einschlusskriterien werden in der Übersichtsarbeit dargestellt. Insgesamt haben elf Primärstudien die Kriterien erfüllt. Von diesen liefern zehn Untersuchungen mit einer Gesamtpopulation von 4.772 Teilnehmern Ergebnisse für die ansonsten gesunden Erwachsenen. Aus sieben der elf Quellen mit einer Gesamtzahl von 4.244 Teilnehmern sind die Effektivitätsdaten für Erwachsene mit erhöhtem Risiko gewonnen worden.

Wenn möglich sind alle Ergebnisse der medizinischen Studien auf Basis einer Population, in der eine Therapie beabsichtigt ist, analysiert worden. Beabsichtigt ist die Therapie annahmegemäß bei allen Teilnehmern mit typischen Influenzasymptomen und nicht nur bei denjenigen mit testbestätigter Influenza. Kombiniert haben die Verfasser die Daten in einer gepoolten Analyse, indem ein „Random-Effects"-Modell eingesetzt worden ist. Dieses Verfahren ist aufgrund der statistischen Heterogenität der Studien erforderlich. Auf die statistische Heterogenität ist mit dem Chi-Quadrat-Test geprüft worden. Mit Hilfe der Medianwerte können 95-prozentige Konfidenzintervalle (KI) geschätzt werden.

Für ihre ökonomische Analyse verwenden Burls et al. ein Entscheidungsmodell. Den zugrunde liegenden Entscheidungsbaum zeigt die Abbildung

1.

Abbildung 1: Entscheidungsbaum zum Modell von Burls et al.

Die Effektivitätsdaten für beide Populationen stammen aus der zuvor beschriebenen Metaanalyse der in die Übersichtsarbeit eingeschlossenen klinischen Studien. Allerdings werden die Daten der tatsächlich IPP gewählt. In dem Modell kann dann festgelegt werden, wie viele Patienten mit typischen Symptomen wirklich an Influenza erkrankt sind. Die Autoren nehmen hier für den Basisfall einen Wert von 14 % an.

Als Nutzenmaße dienen die Anzahl der vermiedenen Tage mit Influenzasymptomatik und die gewonnen qualitätskorrigierten Lebensjahre (QALY). Der angenommene Nutzwert für einen Tag mit Influenzasymptomatik beträgt 0,516. Dieser Wert wurde in Anlehnung an die fünf Dimensionen des EuroQol-Fragebogens geschätzt. Ohne Influenza steigt die gesundheitsbezogene Lebensqualität im Modell auf 0,8.

Die Autoren berücksichtigen in ihrer Analyse die Kosten für Arztbesuche, Krankenhauseinweisung, Antibiotika und Zanamivir. Somit werden nur die direkten Kosten aus Sicht eines Kostenträgers in der ökonomischen Bewertung berücksichtigt. Auf indirekte Kosten und auf die möglichen Einsparungen an freiverkäuflichen Arzneien gehen die Autoren nicht ein. Alle Preise stammen aus dem Jahr 2000 und sind in britischen Pfund angegeben. Eine Diskontierung findet aufgrund der unterjährigen Zeitspanne dieser Studie nicht statt.

Die Kostenanalyse zeigt für die allgemeine Population erwartete Kosten von £ 78,11 pro Patient bei Zanamivireinsatz und £ 54,36 ohne antivirale Therapie. Bei den Risikopatienten entstehen wegen der höheren Wahrscheinlichkeit einer Krankenhauseinweisung erwartete Kosten von £ 96,12 mit bzw. £ 72,42 ohne Zanamivir.

Um Kosten und Nutzen zu kombinieren, führen Burls et al. eine inkrementelle Kosteneffektivitätsanalyse durch. Anschließend werden eindimensionale Sensitivitätsanalysen durchgeführt, indem die unsicheren Modelparameter variiert werden.

Ergebnisse

Die inkrementellen Kosten pro vermiedenem Tag mit Krankheitssymptomen betragen mit Zanamivir £ 123. Geht man davon aus, dass bei zirkulierendem Influenzavirus der Anteil tatsächlicher Erkrankungen 34 % beträgt, so verbessert sich die Kosteneffektivität auf £ 50 für die Population der

ansonsten gesunden Erwachsenen und auf £ 42 für die Patientengruppe mit erhöhtem Risiko. Bei der Betrachtung der inkrementellen Kosten pro gewonnenem QALY ergibt sich eine Kosteneffektivität von £ 158.000. Wenn man ebenfalls von einer Influenzazirkulation ausgeht, verbessert sich die Kosteneffektivität auf £ 65.000 in der ansonsten gesunden Population bzw. auf £ 54.000 in der Risikopopulation.

Die Kosteneffektivität reagiert besonders sensitiv auf eine Variation der in der Basisanalyse verwendeten Schätzungen für die Diagnosesicherheit, Nutzwerte und Therapiekosten. Beispielsweise geben die Autoren an, dass die Kosteneffektivität für die ansonsten gesunden Erwachsenen von £ 65.000 auf £ 21.000 pro QALY steigt, wenn man beispielsweise den Preis für Zanamivir in Frankreich im Modell verwendet.

Schlussfolgerungen der Autoren

Insgesamt ist Zanamivir sowohl für ansonsten gesunde Erwachsene als auch für Patienten mit erhöhtem Risiko eine effektive Influenzatherapie. Aus dem Ergebnis der ökonomischen Analyse ziehen die Autoren keine gesonderten Schlüsse.

Kritischer Kommentar

Der HTA-Bericht von Burls et al. besitzt einen gelungenen Aufbau und ist gut nachvollziehbar. Man merkt allerdings deutlich, dass der Schwerpunkt auf der Bewertung der medizinischen Effektivität liegt.

Allerdings ist die Validität der im ökonomischen Modell verwendeten Effektivitätsdaten sehr hoch, da die Primärdaten im medizinischen Teil des HTA-Berichts einer gepoolten Analyse unterzogen worden sind. Die Autoren machen genaue Angaben zur verwendeten Methodik. Folglich sind die Ergebnisse zur medizinischen Effektivität und Sicherheit glaubwürdig.

Demgegenüber ist die ökonomische Modellierung an sich sehr einfach aufgebaut. Schon im Entscheidungsbaum werden Szenarien, wie beispielsweise Patienten, die erst später als 48 Stunden nach Symptomeintritt einen Arzt aufsuchen, vernachlässigt.

Außerdem beruhen die Nutzwerte nicht auf empirischen Studien, sondern werden von den Verfassern anhand des EuroOol-Instruments geschätzt. Dieses Vorgehen vernachlässigt die auch in den Sensitivitätsanalysen zum Ausdruck gekommene, große Bedeutung der Nutzwerte für die Modellergebnisse.

Zunächst verwunderlich ist, dass die Autoren aus ihren Ergebnissen keine direkten Schlussfolgerungen über die Kosteneffektivität von Zanamivir ziehen. Dies verlangt dem Leser bzw. dem politischen Entscheidungsträger eine eigene Beurteilung der Ergebnisse ab. Besonders die Sensitivitätsanalysen geben Anhaltspunkte zur Übertragbarkeit der ökonomischen Evaluation auf andere Länder. So kann bereits die Annahme des französischen Preises für die Zanamivirtherapie zu einer anderen Beurteilung der Kosteneffektivität führen.

Insgesamt sind die Modellannahmen als vergleichsweise konservativ zu bezeichnen. Besonders der Anteil tatsächlich an Influenza erkrankter Patienten ist mit 14 % in der Basisanalyse sehr gering.

Brady B, McAuley L, Shukla VK: **Economic evaluation of Zanamivir for the treatment of influenza**[28]

Zielsetzung

Das Ziel des HTA-Berichts im Auftrag des CCOHTA ist eine Bewertung der Kosteneffektivität von Zanamivir in der Behandlung von Influenza bei Erwachsenen für Kanada. Dabei sollen neben der allgemeinen Population auch Hochrisikopatienten berücksichtigt werden.

Methodik

Die ökonomische Evaluation verwendet ein analytisches Entscheidungsmodell, um die Zanamivirbehandlung in Bezug auf die gesundheitlichen Outcomes, den Ressourcenverbrauch und die Kosten mit der üblichen symptomlindernden Therapie zu vergleichen. Der Modellaufbau ist mit dem von Burls et al. identisch. Auch die Daten der klinischen Wirksamkeit stammen aus der Metaanalyse einer frühen Version des zuvor beschriebenen NICE-HTA-Berichts.

Ein Unterschied in der Methodik besteht in der Gewinnung der Nutzwerte. Brady et al. befragen eine kleine Gruppe von elf erwachsenen Patienten nach ihrer gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei einer Influenzainfektion. Dabei verwenden sie das Health-Utilities-Index-Mark-3-Instrument (HUI-3). Der durchschnittliche Nutzwert für einen Tag mit Influenza liegt demnach bei 0,636 auf einer Skala von 0 bis 1.

Die Autoren berücksichtigen in ihrer Analyse die landesspezifischen Kosten für Arztbesuche, Krankenhauseinweisung, Antibiotika und Zanamivir aus Sicht eines Kostenträgers. Auf indirekte Kosten in Form von verlorener Arbeitszeit und auf die möglichen Einsparungen an freiverkäuflichen Arzneien wird in einer knapperen Analyse aus gesellschaftlicher Sicht eingegangen. Alle Preise sind in kanadischen Dollar (Can-$) angegeben.

Ergebnisse

Die Basisanalyse zeigt inkrementelle Kosten von Can-$ 195.000 bis Can-$ 235.000 pro QALY wenn die Diagnosesicherheit bei 14 % liegt. Die inkrementellen Kosten für einen symptomfreien Tag betragen in diesem Fall Can-$ 194 bis Can-$ 234. Bei einer Diagnosesicherheit von 35 % sinken die Kosten auf Can-$ 77.000 bis Can-$ 95.000 pro QALY und auf Can-$ 77 bis Can-$ 95 für einen symptomfreien Tag.

Zanamivir erreicht in den Sensitivitätsanalysen eine Kosteneffektivität von unter Can-$ 50.000 pro QALY nur, wenn durch die Therapie die Krankenhauseinweisungen signifikant reduziert werden und gleichzeitig eine hohe Diagnosesicherheit gegeben ist.

Schlussfolgerungen der Autoren

Aus Sicht eines staatlichen Kostenträgers ist es nicht kosteneffektiv, Patienten, die kein erhöhtes Risiko für Influenzakomplikationen besitzen, mit Zanamivir zu behandeln. In Hochrisikogruppen könnte Zanamivir kosteneffektiv sein, wenn die Diagnosesicherheit hoch ist und Krankenhauseinweisungen signifikant reduziert werden. Die Evidenz hierzu ist jedoch noch unvollständig.

Kritischer Kommentar

Der HTA-Bericht von Brady et al. setzt den Schwerpunkt gezielt auf die ökonomische Evaluation. Trotz umfangreicherer Analysen verwendet die Evaluation allerdings weitgehend dieselbe Methodik wie der zuvor beschriebene NICE-HTA-Bericht. Folglich treffen die erläuterten Einschränkungen bezüglich der einfachen Modellstruktur auch auf diese Publikation zu.

Negativ auf die Verwendbarkeit der Ergebnisse wirkt sich aus, dass die Autoren die Daten zur klinischen Effektivität von einer älteren Version des NICE-Berichts übernommen haben, um die Bewertung in einer angemessenen Zeit fertig stellen zu können. 2002 hat sich die Evidenzlage bereits geändert, so dass Burls et al. in ihrer gepoolten Analyse etwas andere Effektivitäten ermittelten. Folglich würde auch das vorliegende Modell zu veränderten Ergebnissen kommen.

Unabhängig von dieser Problematik liefern die Resultate der Basisanalyse wenige Anhaltspunkte für die Übertragbarkeit der Kosteneffektivität auf die Versorgungspraxis. Die Autoren bestätigen selbst die mit ihrer Modellierung verbundenen Schwierigkeiten und verweisen auf die Ergebnisse ihrer vielfältigen Sensitivitätsanalysen. Eine Kombination der Ergebnisse des Basisfalls mit denen der Modellvariationen könnte zu einer groben Abschätzung der Kosteneffektivität von Zanamivir für den jeweiligen Versorgungszusammenhang führen.

Griffin AD, Perry AS, Fleming DM: **Cost-effectiveness analysis of inhaled zanamivir in the treatment of influenza A and B in high-risk patients**[84]

Zielsetzung

Das Ziel der Studie von Griffin et al. ist die Bewertung der Kosteneffektivität von Zanamivir im Vergleich zu einem Placebo in der Influenzatherapie von Hochrisikopatienten.

Methodik

Die Autoren wählen bewusst den Vergleich mit einem Placebo, weil Amantadin zum einen aufgrund der Effektivitätsbeschränkung auf Influenza A nicht den identischen Wirkungsbereich und zum anderen nicht die erforderliche Akzeptanz als Standardtherapie besitzt.

Eine Kohorte von Hochrisikopatienten, die aus einer Serie von zwischen 1995 und 1999 durchgeführten klinischen Studien ermittelt worden ist, bildet die Studienpopulation. Patienten sind der Hochrisikogruppe zugeordnet, wenn sie unter einer chronischen Atemwegserkrankung, einer signifikanten Herzkreislauferkrankung oder einer schweren Immunschwäche leiden. Zusätzlich gehören alle Patienten im Alter über 65 Jahren zu den Hochrisikopatienten. In zwei Studien sind außerdem Personen mit Diabetes zu dieser Gruppe gerechnet worden.

Die Verfasser haben, um die Daten zur klinischen Effektivität zu erhalten, eine Übersichtsarbeit der vorhandenen Primärstudien durchgeführt. Insgesamt sind dabei sechs große, multizentrische,

placebokontrollierte klinische Studien berücksichtigt worden. Aus einem Gesamtpool von 321 Hochrisikopatienten mit klinisch diagnostizierter Influenza hat man 154 Patienten zufällig der Zanamivirgruppe zugewiesen. Die weitere Analyse basiert auf der beabsichtigten Behandlung, d.h. mögliche Therapieabbrecher werden nicht berücksichtigt. Die Autoren kombinieren die Primärdaten zur klinischen Effektivität, indem sie die spezifischen Angaben zu Hochrisikopatienten einer retrospektiven gepoolten Analyse unterziehen. Mit Hilfe der Bootstrap-Methode werden dabei KI gebildet.

Nutzenmaße in der ökonomischen Analyse sind die gewonnenen Tage normaler Aktivität, symptomfreie Tage, abgewendete Komplikationen und QALY. Griffin et al. schätzen den mittleren Nutzen der Zanamivirtherapie auf 2,5 gewonnene Tage normaler Aktivität, zwei zusätzliche symptomfreie Tage und eine 9 prozentige Reduktion der Komplikationen.

Um die entsprechenden Nutzwerte für die Analyse zu erhalten, ist einer Population von 21 aus Großbritannien stammenden Personen über 18 Jahren aufgetragen worden, nach ihrer Erkrankung einen EuroQol-Fragebogen zur Lebensqualitätsmessung zu beantworten. Im Ergebnis erhält jeder Krankheitstag einen um 0,883 reduzierten Nutzwert.

In der Kostenanalyse werden die ärztlichen Versorgungskontakte, die Krankenhauseinweisungen, der Antibiotikaverbrauch und die freiverkäuflichen Arzneimittel berücksichtigt. Indirekte Kosten werden nicht einbezogen. Alle Preise stammen aus dem Jahr 1999 und sind in britischen Pfund angegeben. Der Ressourcenverbrauch pro Patient ist von den Kosten getrennt aufgeführt.

Das Ergebnis der Kostenanalyse zeigt pro mit Zanamivir behandeltem Influenzapatienten Mehrkosten von £ 44,94 gegenüber dem Placebo inklusive aller Krankenhauseinweisungen. Der vergleichsweise hohe Wert resultiert aus der Tatsache, dass ein Patient 24 Stunden nach der Auswahl für die Studie aufgrund einer Lungenentzündung ins Krankenhaus eingewiesen wurde. Da sich die dieser Erkrankung zugrunde liegende Pathologie bereits früher entwickelt haben muss, können daraus nach Ansicht der Autoren schlecht Rückschlüsse auf die Wirksamkeit von Zanamivir gezogen werden. Folglich ergeben sich bei Ausschluss dieser Patienten wesentlich niedrigere inkrementelle Kosten von £ 21,67. Ohne Berücksichtigung sämtlicher Krankenhauskosten liegt dieser Wert bei £ 23,52.

Um die ermittelten Nutzen und Kosten zu kombinieren führen die Autoren eine inkrementelle Kosteneffektivitätsanalyse durch. Ebenfalls mit Bootstrap-Methoden generierte Kosteneffektivitäts-Akzeptanzkurven zeigen die Wahrscheinlichkeit, dass Zanamivir kosteneffektiv ist, in Abhängigkeit von der Zahlungsbereitschaft der Entscheidungsträger.

Ergebnisse

Die inkrementelle Kosteneffektivitätsanalyse ergibt, wenn man die seltenen Hospitalisierungen ausschließt, Kosten von £ 9,50 pro zusätzlichem Tag normaler Aktivität, £ 11,56 pro symptomfreien Tag und £ 262 pro vermiedener Komplikation bei Zanamivireinsatz. Pro gewonnenem QALY entstehen Kosten von £ 3900 bzw. £ 7490 bei Berücksichtigung der Krankenhauskosten. Anhand der Kosteneffektivitäts-Akzeptanzkurven wird deutlich, dass bei einer Obergrenze von £ 8000 pro QALY der Zanamivireinsatz immerhin mit 90 prozentiger Wahrscheinlichkeit kosteneffektiv ist.

Schlussfolgerungen der Autoren

Die ökonomische Evaluation zeigt, dass Zanamivir in der Influenzabehandlung von Hochrisikopatienten einen signifikanten Gesundheitsvorteil zu vergleichsweise geringen Kosten bringen kann. Mit Hilfe der Kosteneffektivitäts-Akzeptanzanalyse konnte zum einen die Unsicherheit der Ergebnisse und zum anderen die Zahlungsbereitschaft der Entscheidungsträger berücksichtigt werden. Ein Resultat von £ 8000 pro QALY mit 90 prozentiger Wahrscheinlichkeit ist im Vergleich zu anderen akzeptierten medizinischen Interventionen als kosteneffektiv zu betrachten.

Kritischer Kommentar

Die Validität der Effektivitätsdaten ist vergleichsweise hoch, da die Primärdaten einer gepoolten Analyse unterzogen wurden. Dennoch hätten die Autoren die interne Validität ihrer Analyse durch genauere Angaben zur Suchstrategie und zu den Unterschieden zwischen den identifizierten Studien stärken können.

Problematisch ist, dass die Nutzwerte für die ökonomische Analyse nicht aus einer Befragung der in der Effektivitätsbestimmung angenommenen Hochrisikopopulation, sondern aus einer allgemeinen Patientengruppe stammen. Durch dieses methodische Vorgehen wird die Anzahl der gewonnenen QALY möglicherweise überschätzt. Folglich wäre der Kosteneffektivitätsquotient bei Befragung der eigentlichen Zielpopulation höher und die Kosteneffektivität von Zanamivir damit schlechter, als von

den Verfassern angenommen. Ausgesprochen positiv fällt dagegen auf, dass die Kosteneffektivität für eine Vielzahl von Nutzenmaßen berechnet wird.

Die getrennte Auflistung vom Ressourcenverbrauch und von den Kosten pro Patient erleichtert Rückschlüsse auf die potentiellen Ergebnisse für andere europäische Länder und macht eine Kostenanpassung an ein aktuelles Preisjahr möglich.

Besonders im Hinblick auf den Vergleich mit anderen ökonomischen Bewertungen sind zwei Beschränkungen der vorliegenden Evaluation bedeutsam. Die Auswirkungen von Patienten, die anstatt einer tatsächlichen Influenza eine andere Erkrankung mit ähnlicher Symptomatik haben oder später als 48 Stunden nach dem ersten Auftreten der Symptome einen Arzt aufsuchen, werden nicht in die Analyse einbezogen. Als Grund geben Griffin et al. an, dass man diese Unsicherheiten erst treffend beurteilen kann, wenn Zanamivir routinemäßig eingesetzt wird. Dennoch hätte die Sensitivität der Ergebnisse auf diese Parameter zumindest außerhalb der Basisanalyse geprüft werden können.

Insgesamt scheinen die Schlussfolgerungen der Autoren insbesondere vor dem Hintergrund der Kosteneffektivitäts-Akzeptanzanalyse gerechtfertigt zu sein. Aufgrund der Nichtberücksichtigung der Diagnoseunsicherheit sind die Übertragbarkeit auf die Versorgungspraxis sowie der Vergleich mit anderen ökonomischen Studien jedoch stark eingeschränkt. Außerdem beziehen sich die Ergebnisse auf eine relativ kleine Gesamtpopulation von 321 Patienten.

Husereau DR, Brady B, McGeer A: **Oseltamivir for the treatment of suspected influenza: a clinical and economic assessment**[109]

Zielsetzung

Im ökonomischen Teil des HTA-Berichts von Husereau et al. wird die Kosteneffektivität von Oseltamivir im Vergleich zu keiner antiviralen Influenzatherapie bei erwachsenen Patienten in Kanada bewertet.

Methodik

Anhand einer systematischen Literaturübersichtsarbeit treffen die Autoren im ersten Teil ihres Berichts Aussagen zur medizinischen Effektivität des Wirkstoffs. Gesucht worden ist in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE, HealthSTAR, Pascal, SciSearch und Toxline. Die Suchstrategie und die genauen Einschlusskriterien werden in der Übersichtsarbeit vorgestellt. Von den 117 auf diese Weise identifizierten Literaturquellen haben sechs medizinische Studien mit insgesamt 1.735 Teilnehmern, von denen 469 Individuen einem erhöhten Komplikationsrisiko ausgesetzt waren, die Einschlusskriterien erfüllt.

Bei ausreichender medizinischer Homogenität der Studien sind die Primärdaten einer Metaanalyse unterzogen worden. Die statistische Heterogenität bei der Outcomemessung haben die Autoren computergestützt untersucht und in der weiteren Analyse berücksichtigt. Wenn möglich sind alle Ergebnisse der medizinischen Studien auf Basis einer Population, in der eine Therapie beabsichtigt ist, analysiert worden. Beabsichtigt ist die Therapie annahmegemäß bei allen Studienteilnehmern mit typischen Influenzasymptomen und nicht nur bei denjenigen mit testbestätigter Influenza.

Für die ökonomische Analyse verwenden die Verfasser weitgehend die Methodik von Brady et al. Der wichtigste Unterschied besteht darin, dass die Modellparameter zur medizinischen Effektivität auf den eigenen Ergebnissen der gepoolten Analyse beruhen. Außerdem wird in der Basisanalyse ausschließlich eine Diagnosesicherheit von 35 % angenommen.

Eine zentrale Sensitivitätsanalyse erhöht die Diagnosesicherheit auf 68 %. Dieser Wert stimmt mit der gepoolten Anzahl bestätigter Influenzafälle aus den sechs eingeschlossenen medizinischen Studien überein.

Ergebnisse

Der Einsatz von Oseltamivir bei Erwachsenen ohne weitere Erkrankungen führt in der Basisanalyse zu Kosteneffektivitätsquotienten von weit über Can-$ 100.000 pro QALY. Erhöht man die Diagnosesicherheit auf 68 %, liegt dieses Ergebnis in dem Bereich zwischen Can-$ 55.000 und Can-$ 61.000. Die Kosteneffektivität der Oseltamivirtherapie in der Population mit erhöhtem Risiko für Komplikationen zeigt ein ähnliches Niveau. Allerdings ist die Unsicherheit aufgrund der unzureichenden klinischen Evidenz größer.

Schlussfolgerungen der Autoren

Die Autoren ziehen aus ihren Ergebnissen den Schluss, dass eine Oseltamivirbehandlung gesunder Erwachsener aus Sicht eines staatlichen Kostenträgers im Gesundheitswesen vermutlich nicht kosteneffektiv ist. Ebenso unwahrscheinlich erscheint die Kosteneffektivität bei Patienten mit erhöhtem Risiko.

Kritischer Kommentar

Die methodische Kritik zu der Evaluation von Brady et al. trifft auch auf diesen HTA-Bericht zu. Allerdings ist die Validität der Effektivitätsdaten vergleichsweise höher, da die Autoren eine gut nachvollziehbare gepoolte Analyse der vorhandenen Evidenz durchgeführt haben.

Die große Relevanz der Anzahl von Patienten, die später als 48 Stunden nach Symptomeintritt einen Arzt aufsuchen, ist trotz der Nichtberücksichtigung im Modellaufbau in mehreren Sensitivitätsanalysen untersucht worden.

Die Ergebnisse für die Population der ansonsten gesunden Erwachsenen sind bei Beachtung der Modelleinschränkungen mit denen anderer ökonomischer Studien vergleichbar. Die Schlussfolgerungen bezüglich der Kosteneffektivität bei Risikopatienten sind aufgrund der zum Zeitpunkt der Studie unzureichenden klinischen Evidenz für die weitere Beurteilung ungeeignet.

Mauskopf JA, Cates SC, Griffin AD, Neighbors DM, Lamb SC, Rutherford C: **Cost effectiveness of zanamivir for the treatment of influenza in a high risk population in Australia**[143]

Zielsetzung

Mauskopf et al. bestimmen in ihrer Studie die Kosteneffektivität von Zanamivir in der Influenzatherapie von australischen Hochrisikopatienten.

Methodik

Die Studienpopulation umfasst Hochrisikopatienten, die innerhalb von 36 Stunden nach Eintritt von typischen Influenzasymptomen einen Arzt aufsuchen. Welche Patienten genau zu der Hochrisikogruppe zählen geht aus der Studie nicht hervor. Als Behandlungsalternativen stehen die übliche Symptomlinderung oder aber die antivirale Therapie mit dem Wirkstoff Zanamivir zur Auswahl. Dementsprechend werden die Patienten in eine Zanamivir- und eine Vergleichsgruppe eingeteilt. Für beide Patientengruppen sind die Effektivitäts-, Ressourcenverbrauchs- und Kostendaten anhand einer Übersichtsarbeit von 1976 bis 1998 veröffentlichten Studien ermittelt worden. Die meisten Effektivitätsannahmen stammen aus einer randomisierten, doppelblinden und placebokontollierten klinischen Studie mit dem Schwerpunkt Australien, Neuseeland und Südafrika von 1998. Einschlusskriterien für die weiteren Primärstudien nennen die Autoren nicht. Auch Angaben, wie die eingeschlossenen Studien gefunden und gegebenenfalls ihre Validität überprüft worden sind, fehlen.

Die Effektivitäts-, Verbrauchs-, und Kostendaten aus den heterogenen Quellen werden in narrativer Methodik zusammengefasst. Auf mögliche Unterschiede in der Studienmethodik sind die Verfasser dabei nicht eingegangen. Demnach beträgt die Rate der Krankenhauseinweisungen 1,09 %. Von den Patienten, die typische Influenzasymptome zeigen, haben 70 % tatsächlich eine Influenza. Angenommen wird außerdem, dass in der Zanamivirgruppe alle Patienten, die innerhalb von 36 Stunden einen Arzt aufsuchen, auch Zanamivir erhalten. Der Anteil von Patienten, die entweder beim ersten oder den folgenden Arztbesuchen Antibiotika erhalten, hat in der Gruppe mit Zanamivirgabe bei 14 % und in der Vergleichsgruppe bei 38 % gelegen. Zusätzlich hat es in der Zanamivirgruppe 5,55 Tage bis zum Abklingen der wesentlichen Beschwerden gedauert. In der Vergleichsgruppe ohne Zanamivireinsatz liegt dieses klinische Outcome bei 8,08 Tagen. Die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von Komplikationen liegt bei der Zanamivirgruppe bei 14 %. Ohne antivirale Therapie steigt dieser Wert auf 46 %.

Für ihre ökonomische Analyse verwenden Mauskopf et al. ein computergestütztes Entscheidungsmodell. Sie sehen darin den Vorteil, dass die für die unterschiedlichen Behandlungspfade errechneten Kosteneffektivitäten unkompliziert einer Sensitivitätsanalyse unterzogen werden können, indem einfach die Modellparameter variiert werden.

Als Nutzenmaße dienen die Anzahl der Tage bis zum Abklingen der wesentlichen Symptome und QALY. Der angenommene Nutzwert für einen Tag mit Influenzasymptomatik beträgt 0,5579 auf einer Skala von 0 bis 1. Die Vermeidung der Symptome bringt folglich 0,4421 qualitätskorrigierte Tage.

Die Autoren führen die Ressourcenverbräuche und die Kosten in ihrer Studie getrennt auf. Hierbei wird die Perspektive des Gesundheitswesens gewählt. Somit sind in die weitergehende Analyse keine indirekten Kosten eingeschlossen. Die direkten Kosten bestehen aus den Preisen für die Medikamente, den Kosten eines Arztbesuchs und den Krankenhauskosten. Bei den Medikamenten werden die Kosten für Zanamivir, Antibiotika und freiverkäufliche Symptomlinderer einbezogen. Die Abschätzungen der Ressourcenverbräuche basieren auf statistischen Ermittlungen für Australien. Alle Preise stammen aus dem Jahr 1998 und sind in australischen Dollar (Aus-$) angegeben.

Die Standardtherapie verursacht demnach durchschnittliche Kosten von Aus-$ 112. Dagegen kostet die Behandlung mit Zanamivir in der Vergleichsgruppe durchschnittlich Aus-$ 148. Folglich betragen die Mehrkosten zur üblichen Therapie bei Zanamivir Aus-$ 36.

Um Kosten und Nutzen zu kombinieren führen die Verfasser eine inkrementelle Kosteneffektivitätsanalyse durch. Zusätzlich werden die Modelparameter Verhältnis von tatsächlicher Influenza zu influenzaähnlichen Erkrankungen, Anzahl der Krankenhauseinweisungen, Dauer der Krankenhausaufenthalte, Nutzwert für einen Tag mit Influenzasymptomen und Tage bis zum Abklingen der Symptome bei Zanamivireinsatz einer Sensitivitätsanalyse unterzogen, um die Robustheit der Basisergebnisse zu prüfen.

Ergebnisse

Die inkrementellen Kosten pro zusätzlichem symptomfreien Tag betragen mit Zanamivir Aus-$ 14,20. Bei der Betrachtung der inkrementellen Kosten pro zusätzlichem QALY ergeben sich Aus-$ 11.715 in der Zanamivirgruppe.

Die Kosteneffektivität reagiert besonders sensitiv auf eine Variation der Tage bis zum Abklingen der Symptome bei Zanamivireinsatz und auf den geschätzten Einfluss von Zanamivir auf die Anzahl der Krankenhauseinweisungen.

Schlussfolgerungen der Autoren

Basierend auf einem Benchmark von Aus-$ 78.000 pro QALY kommen die Autoren zu dem Schluss, dass die Influenzatherapie mit Zanamivir in einer Hochrisikogruppe eindeutig kosteneffektiv ist. Außerdem könnte sich die Zanamivirtherapie Kosten sparend auswirken, wenn sie die Krankenhauseinweisungen reduziert.

Kritischer Kommentar

Die Autoren geben nicht an, eine systematische Literaturübersichtsarbeit durchgeführt zu haben. Mehr Angaben zur Durchführung und zum Design ihrer Übersichtsarbeit, sowie zur Kombinationsmethode der Primärdaten wären wünschenswert. In diesem Zusammenhang ist kritisch anzumerken, dass die verwendeten Parameter zur klinischen Effektivität größtenteils nur aus einer Studie stammen.

Außerdem erscheinen die Annahmen einer Diagnosesicherheit von 70 % und eines Nutzwertgewinns von 0,4421 pro symptomfreien Tag im Vergleich zu anderen ökonomischen Evaluationen sehr optimistisch.

Alle Kostenkategorien, die für die angenommene Perspektive relevant sind, berücksichtigt die ökonomische Analyse. Wichtig für die Vergleichbarkeit mit anderen Studien ist die Tatsache, dass nicht unbedingt eine Kostenträgerperspektive gemeint ist, da auch die Kosten für die freiverkäuflichen Symptomlinderer einbezogen wurden. Diese werden beispielsweise in Deutschland nicht mehr erstattet.

Obwohl in einigen Fällen geschätzte Preise verwendet wurden, werden nur Mengen in der Sensitivitätsanalyse variiert. Der Einfluss der Kosten wird nicht untersucht.

Das Modell berücksichtigt nicht, dass 60 % der Patienten mit typischen Influenzasymptomen in Australien gar keinen Arzt aufsuchen. Zusätzlich überschreiten 60 % der Patienten, die einen Arzt aufsuchen, den angenommenen Zeitrahmen von 36 Stunden. Folglich ist fraglich, ob die Modellergebnisse für die tatsächliche, praktische Anwendung von Zanamivir repräsentativ sind.

Ein wichtiges Argument gegen diese Kritik, das auch von anderen Autoren angeführt wird, ist, dass sich diese Modellparameter erst nach dem routinemäßigen Einsatz einer antiviralen Therapie abschätzen lassen. Beispielsweise werden sicher wesentlich mehr Influenzapatienten rechtzeitig zum Arzt gehen, wenn bekannt ist, dass Zanamivir erfolgreich in der Influenzatherapie angewandt wird.

O'Brien BJ, Goeree R, Blackhouse G, Smieja M, Loeb M: **Oseltamivir for treatment of influenza in healthy adults: pooled trial evidence and cost-effectiveness model for Canada**[174]

Zielsetzung

Die Autoren bestimmen die Kosteneffektivität von Oseltamivir in der Influenzatherapie bei Erwachsenen ohne weitere Erkrankungen für Kanada.

Methodik

Mit Hilfe eines Entscheidungsmodells werden die Kosten und Effektivitäten für zwei Behandlungs-szenarien berechnet. Im ersten Szenario ist Oseltamivir zugelassen und kann verschrieben werden; im zweiten gibt es diese Möglichkeit nicht.

Die Modelldaten stammen aus einer gepoolten Analyse von zwei veröffentlichten und zwei unveröffentlichten RCT, kontrollierten klinischen Studien, die Oseltamivir mit einem Placebo vergleichen. Die untersuchte Population umfasste in allen Studien ungeimpfte Erwachsene im Alter von unter 65 Jahren ohne weitere Erkrankungen, die während der Influenzasaison mit typischen Symptomen innerhalb von 48 Stunden einen Arzt aufsuchen.

Insgesamt haben 2.288 Patienten zwischen 16 und 64 Jahren für die gepoolte Analyse zur Verfügung gestanden. Von diesen haben 1.368 Oseltamivir und 920 ein Placebo erhalten. Von den zufällig eingeteilten Patienten haben 69 % tatsächlich eine Influenza gehabt.

Sowohl für die Oseltamivir- als auch für die Placebogruppe ist die durchschnittliche Zeit bis zum Abklingen der Grippe mit der Kaplan-Meier-Methode berechnet worden. Die Differenz der Durchschnitte von beiden Gruppen ergibt 1,08 vermiedene Grippetage.

Die Nutzwerte für die Berechnung der gewonnenen QALY ergeben sich aus den mit Hilfe einer VAS gewonnen Patientenangaben. 2.207 Patienten von den insgesamt 2.288 Patienten haben über sieben Tage ihren Gesundheitszustand auf der Skala bewertet. Die Autoren bestimmen mit diesen Daten für jeden Tag einen durchschnittlichen Nutzwert. Die Summe der Werte für die sieben Krankheitstage ergibt durchschnittlich 4,59 qualitätskorrigierte Lebenstage (QALD) in der Oseltamivirgruppe. In der Placebogruppe ergibt diese Summe durchschnittlich 4,24. Nach Umrechnung der Differenz zeigt sich, dass die mit Oseltamivir behandelten Patienten 0,00035 QALY gewinnen.

In die Kostenanalyse werden der Preis für Oseltamivir und Antibiotika inklusive Apothekenaufschlag, das allgemeine Arzthonorar, das Honorar für einen Zweitbesuch bei sekundären Komplikationen und die Kosten für eine Krankenhauseinweisung wegen einer Lungenentzündung einbezogen. Somit werden nur die direkten Kosten aus Sicht eines Kostenträgers berücksichtigt. Auf die Kosten für symptomlindernde Arzneimittel gehen die Autoren nicht ein. Alle Preise stammen aus dem Jahr 1999 und sind in kanadischen Dollar angegeben. Das Ergebnis der Kostenanalyse zeigt pro mit Zanamivir behandeltem Influenzapatienten Mehrkosten von Can-$ 20,50 gegenüber dem Placebo.

Um Kosten und Nutzen zu kombinieren führen die Autoren eine inkrementelle Kosteneffektivitäts-analyse durch. Die Präzision der Kosteneffektivitätsquotienten wird durch eine Monte-Carlo-Simulation mit 1.000 Wiederholungen bestimmt. Diese wahrscheinlichkeitstheoretische Sensitivitätsanalyse erlaubt die Bildung von 95 prozentigen KI um die Ergebnisse. Zusätzlich wird für unsichere Modellparameter, für die keine ausreichende Evidenz über die Wahrscheinlichkeitsverteilung gegeben ist, eine übliche deterministische Sensitivitätsanalyse durchgeführt. Die meisten Informationen liefert eine zweidimensionale Analyse. Hierbei wird der Anteil der Patienten, die bei typischen Symptomen tatsächlich an Influenza erkrankt sind, und der Anteil von Patienten, die Oseltamivir erhalten, obwohl sie erst später als 48 Stunden nach Symptomeintritt einen Arzt aufsuchen, gleichzeitig variiert.

Ergebnisse

Die inkrementelle Kosteneffektivität von Oseltamivir beträgt für den Basisfall Can-$ 48,52 pro vermiedenem Krankheitstag und Can-$ 57.863 pro QALY. Die zweidimensionale Sensitivitätsanalyse liefert beispielsweise bei einem Absinken der Influenzaprävalenz von 69 % auf 25 % und gleichzeitigem Anstieg der verspäteten Oseltamivirtherapie von 0 % auf 50 % eine Verschlechterung der Kosteneffektivität auf Can-$ 170.370 pro QALY.

Schlussfolgerungen der Autoren

Inkrementelle Kosten von Can-$ 57.863 liegen innerhalb des erstattungsfähigen Bereichs von Can-$ 20.000 bis Can-$ 100.000 pro QALY für eine neue Gesundheitstechnologie. Auch ist die Kosteneffektivität besser als die häufig verwendete Grenze von $ 50.000. Dennoch müssen die in der

Sensitivitätsanalyse zum Ausdruck gekommenen Unsicherheiten von den Kostenträgern im Gesundheitswesen bei ihrer Entscheidung berücksichtigt werden. Weiteren Forschungsbedarf sehen die Autoren in diesem Zusammenhang bezüglich der Kosteneffektivität einer testbestätigten Behandlung mit NI.

Kritischer Kommentar

Die ökonomische Evaluation von O´Brien et al. besitzt einen gelungenen Aufbau. Sämtliche methodischen Schritte lassen sich einfach nachvollziehen.

Vergleichsweise hoch ist die Validität der Effektivitätsdaten, da die Primärdaten einer reproduzierbaren gepoolten Analyse unterzogen wurden. Dennoch hätten die Autoren die interne Validität ihrer Analyse durch genauere Angaben zur Suchstrategie verbessern können.

Eine große Stärke der Studie im Vergleich zu anderen Evaluationen ist die hohe Validität der Nutzwertdaten, da diese zeitgleich mit den klinischen Studien aus den Angaben von 2.207 Patienten ermittelt worden sind.

Gerade im Hinblick der Übertragbarkeit auf andere Länder wäre allerdings eine Tabelle mit Angaben zur Berechnung der Kosten innerhalb des Entscheidungsmodells wünschenswert gewesen. In diesem Zusammenhang ist auch zu bemängeln, dass der Einfluss einer Veränderung der Kosten in den Sensitivitätsanalysen nicht untersucht wird, da dieses Rückschlüsse zur Kosteneffektivität von Oseltamivir in Ländern mit anderen Kostenstrukturen ermöglichen würde.

Insgesamt erscheinen die Ergebnisse und Schlussfolgerungen der Autoren zumindest bezogen auf Kanada wissenschaftlich plausibel. Allerdings darf man nicht vergessen, dass in der Basisanalyse eine sehr hohe Diagnosesicherheit von 69 % in Verbindung mit dem rechtzeitigen Arztbesuch aller Patienten angenommen wird.

Reisinger K, Greene G, Aultman R, Sander B, Gyldmark M: **Effect of influenza treatment with oseltamivir on health outcome and costs in otherwise healthy children**[188]

Zielsetzung

Die Autoren bewerten den Einsatz von Oseltamivir in der Influenzatherapie bei Kindern ohne weitere Erkrankungen hinsichtlich Behandlungserfolg und Therapiekosten.

Methodik

Mit Hilfe eines Entscheidungsmodells werden die Kosten und Effektivitäten von Oseltamivir mit der üblichen Therapie in einem Simulationsverfahren verglichen. Die Modellpopulation besteht aus Kindern im Alter von ein bis zwölf Jahren. Eine Untergruppenanalyse für Kinder im Alter zwischen einem und fünf Jahren wird zusätzlich durchgeführt, da gerade bei jüngeren Kindern häufiger Komplikationen wie eine Mittelohrentzündung auftreten. Den Ablauf des Modells verdeutlicht die Abbildung 2.

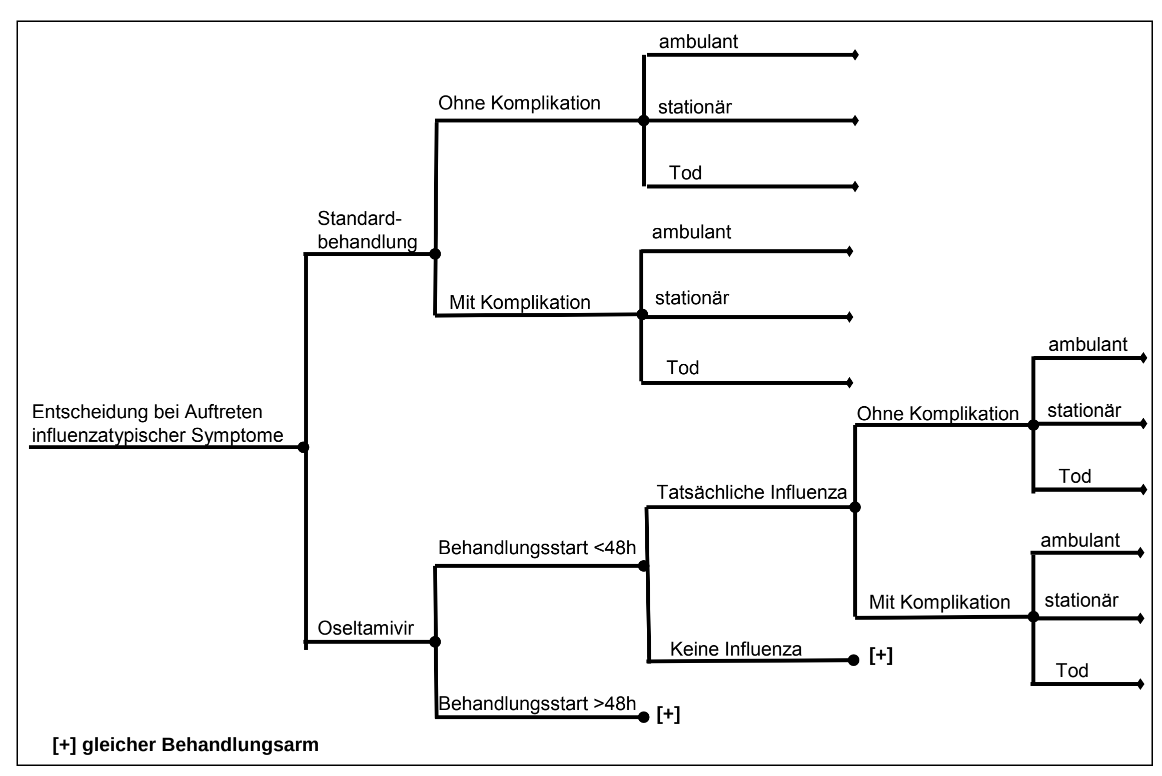


Abbildung 2: Entscheidungsbaum zum Modell von Reisinger et al.

Die Entscheidung, welche Therapie gewählt wird, liegt zunächst beim Arzt. Dieser entscheidet, ob ein Kind mit influenzatypischen Symptomen Oseltamivir oder aber nur die üblichen freiverkäuflichen Symptomlinderer und Bettruhe verordnet bekommt. Danach folgen die Patienten jeweils einem klinischen Pfad durch das Modell. Komplikationen sind dabei als Pneumonie, Bronchitis und Otitis media definiert.

Die klinischen Effektivitätsdaten für die Simulation stammen aus einer randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten, multizentrischen Studie, die während der Influenzasaison 1998 / 1999 in den USA und Kanada durchgeführt wurde. Teilnehmer waren 698 ansonsten gesunde Kinder im Alter von ein bis zwölf Jahren, die innerhalb von 48 Stunden nach Symptomeintritt mit Fieber und wenigstens einem typischen Atemwegssymptom einen Arzt aufgesucht haben. Klinisch bestätigt wurde die Influenza bei 64 % von ihnen. Nur sie wurden zufällig in die Therapiegruppen eingeteilt. Sowohl in der Placebo- als auch die Oseltamivirgruppe wurde das freiverkäufliche Paracetamol zur Symptomlinderung angeboten und der Verbrauch festgehalten.

Als Nutzen- bzw. Effektivitätsmaß verwenden die Autoren die gewonnen Tage normaler Aktivität und QALY. Die Dauer bis zur Rückkehr zur normalen Gesundheit und Aktivität wurde innerhalb der klinischen Studie ermittelt, indem die Eltern befragt wurden. Im Median trat die Rückkehr zur normalen Aktivität mit Oseltamivir fast zwei Tage früher als in der Placebogruppe ein. In der Subgruppe, der ein bis fünfjährigen Kinder, waren es sogar 2,4 Tage. Zusätzlich lag der Median für die verbrauchte Paracetamolmenge in der Oseltamivirgruppe 31 % niedriger.

Um die jeweiligen QALY zu erhalten, wird jedem Gesundheitszustand, den der Patient im Modell erreichen kann, ein Nutzwert aus einer niederländischen Literaturquelle zugeordnet. Die Autoren machen keine Angaben, wie diese Nutzwerte konkret aussehen. Mit Hilfe der Daten aus klinischen Studien wird das Verhältnis der Lebensqualitätsverbesserung zwischen der üblichen Therapie und Oseltamivir während der ersten sieben Grippetage abgeschätzt. Da keine Daten explizit für Kinder vorhanden sind, muss die Annahme getroffen werden, dass der tägliche Anstieg der Lebensqualität dem von ansonsten gesunden Erwachsenen entspricht. Begründet wird diese Annahme mit der Tatsache, dass die Dauer der Influenza bei Kindern eher mit dieser Gruppe vergleichbar ist, da bei Hochrisikopatienten und Senioren häufiger eine Bronchitis oder eine Lungenentzündung entsteht.

In die Kostenanalyse werden das allgemeine Arzthonorar, das Facharzthonorar und die Kosten für Antibiotika, Krankenhauseinweisungen, Oseltamivir sowie Tests auf Komplikationen einbezogen. Somit werden nur die direkten Kosten aus Sicht eines Kostenträgers in der ökonomischen Bewertung

berücksichtigt. Auf indirekte Kosten und auf die möglichen Einsparungen an freiverkäuflichen Arzneien (Paracetamol) gehen die Autoren nicht ein. Alle Preise stammen aus dem Jahr 2002 und sind in britischen Pfund angegeben. Eine Diskontierung findet aufgrund der unterjährigen Zeitspanne dieser Studie nicht statt. Das Ergebnis der Kostenanalyse ist in der Studie nicht getrennt von der Kosteneffektivität angegeben.

Therapienutzen und -kosten kombinieren die Autoren in einer inkrementellen Kosteneffektivitätsanalyse. Um der Unsicherheit der verwendeten Eingangsvariablen gerecht zu werden, wird eine große Anzahl von 1.000 Patienten durch das Modell geschickt. Dieser Prozess wird in 100 Monte-Carlo-Simulationen wiederholt, so dass aus 100 Werten der inkrementellen Kosten und Nutzen schließlich ein Kosteneffektivitätsquotient ermittelt werden kann.

In fünf deterministischen Sensitivitätsanalysen wird zusätzlich der Einfluss verschiedener Modellannahmen untersucht. So wird die Diagnosesicherheit von 60 % erst auf 47,5 % und dann auf 10 % reduziert. In einer weiteren Analyse wird davon ausgegangen, dass einige Kinder Oseltamivir erst später als 48 Stunden nach Symptomeintritt erhalten und sich folglich kein Behandlungserfolg einstellt. Ein anderes Szenario geht von einer selteneren Krankenhauseinweisung für Kinder im Alter von eins bis fünf Jahren aus, da dieser Wert in der Basisanalyse recht hoch ist. Schließlich werden in einer letzten Sensitivitätsanalyse alle Effekte von Oseltamivir auf Komplikationen, Krankenhauseinweisungen und die Mortalität ausgeschlossen sowie gleichzeitig die Diagnosesicherheit auf 47,5 % reduziert.

Ergebnisse

Die nachfolgende Ergebnistabelle zeigt in den meisten Fällen durchschnittliche Kosteneffektivitätsquotienten von deutlich unter £ 30.000 pro QALY. Dieser Wert ist in Großbritannien die hypothetische Grenze für die Empfehlung zur Aufnahme in den Leistungskatalog des nationalen Gesundheitssystems.

Tabelle 24: Ergebnistabelle zu Reisinger et al.

	Kosteneffektivität			
	Kosten pro gewonnenem Tag normaler Aktivität (£)		Kosten pro gewonnenem QALY (£)	
	1 - 12 Jahre	1 - 5 Jahre	1 - 12 Jahre	1 - 5 Jahre
Basisanalyse (60 % Diagnosesicherheit)	9,52	OD	11.173	OD
Sensitivitätsanalyse (47,5 % Diagnosesicherheit)	13,06	1,61	13.978	3.213
Sensitivitätsanalyse (10 % Diagnosesicherheit)	78,54	41,16	118.669	52.376
Sensitivitätsanalyse (weniger Krankenhauseinweisungen)	-	4,19	-	6.242
Sensitivitätsanalyse (keine Komplikationen, keine Sterblichkeit, 47,5 % Diagnosesicherheit)	26,25	18,94	22.859	19.845

OD = Oseltamivir ist dominante Strategie. QALY = Qualitätskorrigiertes Lebensjahr.

Das Basisszenario führt zu einem Quotienten von £ 11.173 pro QALY. Bei Kindern im Alter zwischen ein und fünf Jahren ist die Oseltamivirtherapie aufgrund eines höheren Nutzens und geringeren Gesamtkosten sogar die dominante Strategie im Vergleich zur üblichen Behandlung. Je konservativer die Modellparameter in den Sensitivitätsanalysen werden, desto schlechter wird die Kosteneffektivität. Beispielsweise sinkt der Quotient bei der Annahme einer Diagnosesicherheit von 10 % auf £ 118.669 pro QALY.

Schlussfolgerungen der Autoren

Die ökonomische Analyse aus Sicht des Kostenträgers zeigt, dass die Influenzbehandlung von Kindern ohne weitere Erkrankungen mit Oseltamivir kosteneffektiv ist. Für die Untergruppe der ein- bis fünfjährigen Kinder ist dies in der Basisanalyse sogar die dominante Strategie. Auch unter sehr konservativen Modellannahmen bleibt Oseltamivir kosteneffektiv. Zusätzlich ist von einer erheblichen Reduzierung der nicht bewerteten indirekten Kosten auszugehen, da die Eltern schneller wieder ihrer normalen Arbeit nachgehen können, wenn ihre Kinder eher gesund sind.

Kritischer Kommentar

Die Studie von Reisinger et al. ist die bisher einzige Veröffentlichung, in der die Kosteneffektivität eines NI in der Influenzatherapie speziell bei Kindern untersucht wird.

Ein Ansatzpunkt für Kritik an der Validität der Modellparameter ist, dass zur Ermittlung der klinischen Effektivität nur eine klinische Studie verwendet wird. Allerdings wird die Unsicherheit in den Modellparametern durch die 100 Monte-Carlo-Simulationen berücksichtigt.

Fragen wirft die Bestimmung der im Modell verwendeten Nutzwerte auf. Sie sind nicht empirisch ermittelt worden, sondern eine Kombination aus Literaturangaben und eigenen Annahmen. Die Autoren machen zwar Angaben zur Methodik ihrer Nutzwertabschätzung, geben aber nicht an, wie die Nutzwerte konkret aussehen. Dies wirkt sich negativ auf die Nachvollziehbarkeit der QALY-Berechnung aus. Auch fehlen Ausführungen, auf welche Weise mit der Unsicherheit dieser Schätzungen umgegangen worden ist.

Weitere methodische Mängel zeigt die Kostenanalyse. Ihre Ergebnisse werden nicht getrennt von der eigentlichen Kosteneffektivität angegeben. Dies macht eine Reproduzierbarkeit der Resultate unmöglich. Auch ist eine Abschätzung der Ergebnisse bei anderen Kostenstrukturen und folglich die Übertragbarkeit auf andere Länder eingeschränkt.

Außerdem stellt sich die Frage, warum die Kosten für symptomlindernde Medikamente keine Berücksichtigung finden, obwohl die zugrunde liegende klinische Studie die Einsparungen durch Oseltamivir belegt. Eine Begründung hierfür könnte die in der ökonomischen Evaluation eingenommene Perspektive des Kostenträgers sein.

Insgesamt wird zwar der Ablauf des Entscheidungsmodells deutlich, die Berechnung der Kosteneffektivität ist aber ohne weitere Informationen nicht reproduzierbar. Besonders die fehlende Angabe der den Berechnungen zugrunde liegenden Nutzwerten macht die Kosten pro gewonnenem QALY schwer mit den Ergebnissen anderer Studien vergleichbar.

Die Schlussfolgerung der Verfasser, dass die Oseltamivirtherapie bei Kindern als kosteneffektiv zu bezeichnen ist, erscheint trotz der methodischen Kritik plausibel. Die exakten Ergebnisse der Basisanalyse sind dagegen eher vorsichtig zu interpretieren. Für den deutschen Versorgungskontext müssten im Modell die Kosten für die Symptomlinderer berücksichtigt werden, da diese in der Therapie von Kindern durch die GKV erstattet werden.

Rothberg MB, He S, Rose DN: **Management of influenza symptoms in healthy adults**[194]

Zielsetzung

Rothberg et al. untersuchen, ob eine antivirale Therapie bei erwachsenen Patienten mit typischen Influenzasymptomen kosteneffektiv ist und ob die Behandlung empirisch, d.h. aufgrund der Beurteilung des Arztes, oder schnelltestbasiert durchgeführt werden sollte.

Methodik

Um die folgenden vier Strategien vergleichen zu können, konstruieren die Autoren ein computergestütztes Entscheidungsmodell. Die Abbildung 3 zeigt den weiteren Modellablauf, nachdem eine der folgenden Strategien gewählt worden ist:

1. Keine antivirale Therapie
2. Empirische, antivirale Therapie mit Amantadin, Rimantadin, Oseltamivir oder Zanamivir
3. Schnelltest mit einem nicht zwischen Influenza A und B unterscheidenden Verfahren und bei positivem Testergebnis antivirale Therapie mit einem der vier Wirkstoffe
4. Schnelltest mit einen diskriminierenden Verfahren und anschließender Behandlung mit den jeweils indizierten Wirkstoffen

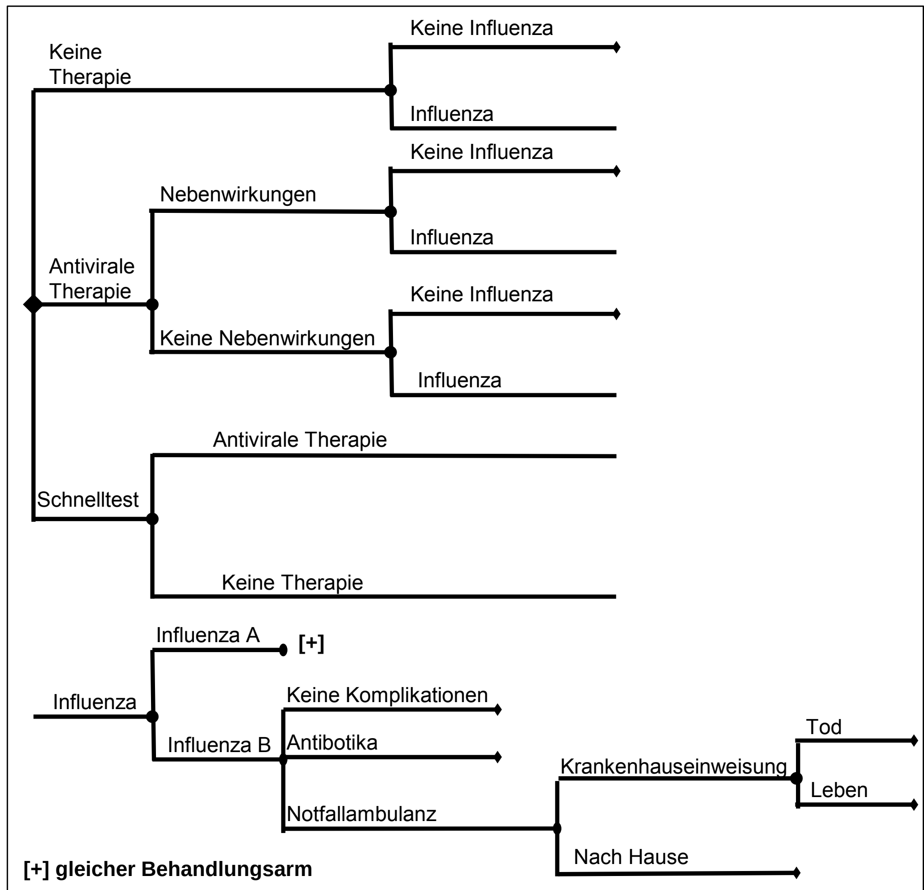


Abbildung 3: Entscheidungsbaum zum Modell von Rothberg et al.

In der Basisanalyse umfasst die Studienpopulation ungeimpfte, arbeitende Erwachsene ohne weitere Erkrankungen im Alter von 20 bis 50 Jahren, die während der Influenzasaison mit typischen Symptomen innerhalb von 48 Stunden einen Arzt aufsuchen. Die Basiswerte für das Entscheidungsmodell sind anhand einer Übersichtsarbeit von 24 zwischen 1969 und 2002 veröffentlichten Primärstudien ermittelt worden. Zusätzlich haben die Autoren eigene Schätzungen unternommen und bei den Schnelltests auf Herstellerinformationen zurückgegriffen. Auswahlkriterien für die in der Übersichtsarbeit verwendeten Studien nennen die Autoren nicht. Auch Angaben, wie die betreffenden Studien gefunden und gegebenenfalls ihre Validität überprüft wurde, fehlen. An den Stellen, wo zur Ermittlung der Basiswerte mehrere Studien kombiniert werden, geben die Verfasser keine Auskunft über die Methodik. Aufgrund der Heterogenität der Primärquellen bezogen auf das Studiendesign und die Qutcomemessung, sahen sich Rothberg et al. nicht in der Lage zu beurteilen, welcher Wirkstoff die Grippe am effektivsten verkürzt. Die folgende Tabelle zeigt die wichtigsten im Modell verwendeten Werte.

Tabelle 25: Modellparameter von Rothberg et al.

Modellparameter	Basiswert	Sensitivitätsbereich
Wahrscheinlichkeiten		
- tatsächlich Influenza	0,77	0,44 - 0,87
- davon Influenza B	0,11	0 - 0,7
- erforderlicher Einsatz von Antibiotika	0,1	0,05 - 0,17
- Krankenhauseinweisungen	0,004	0,001 - 0,007
Krankheitsverkürzung in Stunden		
- Amantadin	24	17,5 - 31
- Rimantadin	24	18,5 - 42,5
- Oseltamivir	24	24 -72
- Zanamivir	24	24 -72

Fortsetzung Tabelle 25

Wahrscheinlichkeit von Nebenwirkungen		
- Amantadin	0,09	0 - 0,26
- Rimantidine	0,02	0 - 0,1
- Oseltamivir	0,1	0,075 - 0,11
- Zanamivir	0	0 - 0,1
Verlorene Arbeitstage	3	0,5 - 5
Tage im Krankenhaus	4,3	2 - 5
Nutzwert für einen Tag mit Influenza	0,25	0 - 1
Kosten		
- Amantadin	1,57	
- Rimantadin	20,40	
- Oseltamivir	59,54	
- Zanamivir	48,02	
- Arztbesuch	46	
- Notfallambulanz	160	
- Krankenhausaufenthalt	3.663	3.663 – 4.957
- Arbeitstag	177	0 - 500

Der Nutzen wird in der ökonomischen Analyse in Form von QALY berechnet. Um die entsprechenden Nutzwerte für die Analyse zu erhalten, hat man 15 zufällig ausgewählten Patienten aufgetragen, ihren Gesundheitszustand während ihrer letzten Grippe zu ratifizieren. Im Mittel hat die Befragung einen Nutzwert von 0,25 für einen Tag mit Influenza ergeben.

Wie auch Tabelle 25 zeigt, werden in die Kosteneffektivitätsstudie neben den direkten auch die indirekten Kosten einbezogen. Damit wird eine gesellschaftliche Perspektive gewählt. Der Ressourcenverbrauch pro Patient und die Kosten werden nicht getrennt aufgeführt. Alle Preise stammen von 2001 bzw. sind auf dieses Jahr aktualisiert worden und sind in US-Dollar angegeben.

In der ökonomischen Basisanalyse untersuchen die Autoren nur Strategien, die Amantadin oder Zanamivir beinhalten. Als Grund wird angegeben, dass die jeweils vergleichbaren Wirkstoffe Rimantadin und Oseltamivir teurer sind und es gleichzeitig keine Evidenz für eine andere klinische Effektivität gibt.

Um die Generalisierbarkeit der Ergebnisse zu untersuchen, führen die Autoren diverse Sensitivitätsanalysen durch. Die variierten Modelparameter sind die Wahrscheinlichkeit bei typischen Symptomen tatsächlich an Influenza erkrankt zu sein, die Prävalenz von Influenza B, die Wirksamkeit der Behandlung, das Auftreten von Nebenwirkungen, die Nutzwerte und die Sensitivität und Spezifität der Schnelltests. Der jeweilige Variationsbereich entstammt ebenfalls der Literaturübersichtsarbeit und ist aus Tabelle 25 ersichtlich.

Ergebnisse

Auf eine antivirale Therapie zu verzichten ist mit Kosten von US-$ 471 die teuerste Strategie. Dieses Ergebnis verdeutlicht die hohe ökonomische Belastung durch jährliche Influenzaepidemien, da die verlorenen Arbeitstage den Großteil der Kosten verursachen. Durch den empirischen Einsatz von Amantadin werden pro Patient US-$ 108 gespart und 0,0014 QALY gewonnen. Gegenüber der Amantadintherapie erhöht der empirische Zanamivireinsatz die Kosten um US-$ 31 pro Patient und bringt den Patienten 0,0002 zusätzliche QALY. Daraus folgt ein Kosteneffektivitätsquotient von US-$ 133.000 pro QALY. Demgegenüber verringern alle testbasierten Behandlungsstrategien den gesundheitlichen Nutzen und erhöhen die Kosten.

Das Modell reagiert sensitiv auf die Wahrscheinlichkeit bei aufgetretenen Symptomen tatsächlich Influenza zu haben, den Anteil der Influenza-B-Fälle, die relative Wirksamkeit der verschiedenen Wirkstoffe und auf den Wert eines Arbeitstags. Ab einer Wahrscheinlichkeit von größer als 20 % bei Auftreten von typischer Symptomatik tatsächlich an Influenza erkrankt zu sein, ist eine antivirale

Therapie vorzuziehen. Je größer der Anteil von Influenza B wird, desto eher ist Zanamivir der Amantadintherapie vorzuziehen.

Schlussfolgerungen der Autoren

Die empirische, antivirale Therapie mit Amantadin oder Zanamivir ist bei erwachsenen Patienten mit typischen Influenzasymptomen während der jährlichen Grippesaison kosteneffektiv. Welcher Wirkstoff eingesetzt werden sollte, hängt maßgeblich von der Häufigkeit des Influenzatyps B ab. Testbasierte Behandlungsstrategien sind nur bei einer sehr geringen tatsächlichen Influenzahäufigkeit von unter 20 % und einem gleichzeitigen Anteil von Virustyp B größer als 50 % kosteneffektiv und spielen damit praktisch keine Rolle.

Kritischer Kommentar

Die Studie von Rothberg et al. weist einige methodische Mängel auf. Es werden keine Informationen zur Suchstrategie nach relevanten Primärquellen gegeben. Die Auswahlkriterien der verwendeten Literatur werden nicht dargelegt. Und zusätzlich ist die Kombinationsmethodik an den Stellen, wo zur Ermittlung der Modellparameter die Ergebnisse mehrerer Studien genutzt werden, nicht nachvollziehbar.

Außerdem ist die Validität des für die Basisanalyse angenommenen Nutzwerts für einen Tag mit Influenza fraglich. Dies liegt vor allem daran, dass die entsprechenden Werte anhand zufällig ausgewählter Patienten außerhalb der klinischen Studienpopulation ermittelt worden sind. Zusätzlich scheint eine Stichprobe von 15 Patienten zu klein, um allgemeine Aussagen treffen zu können.

Nachteilig für die Vergleichbarkeit mit anderen Studien ist, dass der Verfasser angeben, aufgrund der Heterogenität der Primärquellen bezogen auf das Studiendesign und die Qutcomemessung, nicht in der Lage zu sein, zu beurteilen welcher Wirkstoff die Grippe am effektivsten verkürzt. Die Kosteneffektivität von Oseltamivir und Rimantadin wird folglich aufgrund des in den USA höheren Preises nicht weiter untersucht.

Bei aller Kritik an der Ermittlung der Basisparameter muss jedoch berücksichtigt werden, dass die Autoren die betreffenden Werte in ihren vielfältigen Sensitivitätsanalysen variieren.

Der Nutzen der Studie für die Fragestellung dieses HTA-Berichts besteht nicht in der genauen Bestimmung der Kosteneffektivität von NI, sondern eher in der Schlussfolgerung, dass eine empirische antivirale Influenzatherapie den schnelltestbasierten Strategien überlegen ist. Die Kosten sparenden Ergebnisse der Basisanalyse resultieren zum einen aus der optimistischen Diagnosesicherheit bzw. Influenzaprävalenz von 77 %, zum anderen aus der gewählten gesamtgesellschaftlichen Perspektive und den damit verbundenen indirekten Kosten von US-$ 177 für einen durch Influenza verlorenen Arbeitstag.

Rothberg MB, Bellantonio S, Rose DN: **Management of influenza in adults older than 65 years of age: cost-effectiveness of rapid testing and antiviral therapy**[193]

Zielsetzung

Nachdem die Kosteneffektivität einer antiviralen Therapie bei jüngeren Erwachsenen in einigen Studien bestätigt wurde, untersuchen die Autoren nun, ob eine antivirale Therapie auch bei älteren Patienten mit typischen Influenzasymptomen kosteneffektiv ist und ob die Behandlung empirisch oder schnelltestbasiert durchgeführt werden sollte. Die Kosteneffektivität hängt bei dieser Patientengruppe nicht von den gewonnen Arbeitstagen, sondern eher von verringerter Morbidität und Mortalität ab.

Methodik

Da die Evidenz bezüglich des tatsächlichen Effekts der antiviralen Therapie auf die Morbidität bzw. auf die Krankenhauseinweisungen sehr schlecht ist, konstruieren die Autoren ein computergestütztes Entscheidungsmodell, um die folgenden drei Basisstrategien vergleichen zu können:

1. Keine antivirale Therapie
2. Empirische antivirale Therapie mit Amantadin, Rimantadin, Oseltamivir oder Zanamivir
3. Schnelltest und anschließende Behandlung mit den jeweils indizierten Wirkstoffen

Der zugrunde liegende Entscheidungsbaum entspricht weitgehend der Abbildung 3 aus der zuvor bewerteten Publikation. Die einzige Erweiterung betrifft den möglichen Abbruch der Therapie bei Auftreten von Nebenwirkungen.

In der Basisanalyse werden zunächst ungeimpfte 75-jährige Patienten ohne weitere Erkrankungen, die während der Influenzasaison mit typischen Symptomen innerhalb von 48 Stunden einen Arzt aufsuchen, betrachtet. Die Basiswerte für das Entscheidungsmodell sind anhand einer Übersichtsarbeit von 25 zwischen 1980 und 2001 veröffentlichten Primärstudien ermittelt worden. Zusätzlich haben die Autoren eigene Schätzungen unternommen und bei dem Schnelltest auf Herstellerinformationen zurückgegriffen. Auswahlkriterien für die in der Übersichtsarbeit verwendeten Studien nennen sie nicht. Auch Angaben, wie die betreffenden Studien gefunden und gegebenenfalls ihre Validität überprüft worden ist, fehlen. An den Stellen, wo zur Ermittlung der Basiswerte mehrere Studien kombiniert werden, geben die Verfasser keine Auskunft über die Methodik. Aufgrund der Heterogenität der Primärquellen bezogen auf das Studiendesign und die Qutcomemessung, sahen sich Rothberg et al. nicht in der Lage zu beurteilen, welcher Wirkstoff die Grippe am effektivsten verkürzt. Tabelle 26 zeigt die wichtigsten im Modell verwendeten Werte.

Tabelle 26: Modellparameter zum Modell von Rothberg et al.

Modellparameter	Basiswert	Sensitivitätsbereich
Wahrscheinlichkeiten		
- tatsächlich Influenza	0,35	0,05 - 0,87
- davon Influenza B	0,11	0 - 0,8
- erforderlicher Einsatz von Antibiotika	0,27	0,1 - 0,34
- Krankenhauseinweisungen	0,044	
Krankheitsverkürzung in Stunden		
- Amantadin	60	24 – 72
- Rimantidin	60	24 – 72
- Oseltamivir	60	24 – 72
- Zanamivir	60	24 – 72
Verhindert Krankenhauseinweisung		
- Amantadin	0	0 - 0,45
- Oseltamivir	0,33	0 - 0,45
Korrekte Anwendung des Zanamivir-Inhalators	0,5	0 – 1
Wahrscheinlichkeit von Nebenwirkungen		
- Amantadin	0,19	0 - 0,49
- Rimantidine	0,02	0 - 0,12
- Oseltamivir	0,1	0,075 - 0,11
- Zanamivir	0	0 - 0,1
Tage im Krankenhaus	7,5	
Nutzwerte		
- für einen Tag mit Influenza	-0,883	-1 – 0
- bei Krankenhauseinweisung	-0,983	-1 – 0
- bei Nebenwirkungen	-0,23	-1 – 0
Kosten		
- Amantadin	1,57	
- Rimantidin	20,40	
- Oseltamivir	59,54	
- Zanamivir	48,02	
- Arztbesuch	46	
- Notdienst	214	
- Krankenhausaufenthalt	4.082	

Der Nutzen wird in der ökonomischen Analyse in Form von QALY berechnet. Die entsprechenden Nutzwerte entstammen der Studie von Griffin et al. und beruhen folglich ebenfalls auf dem EuroQol-Instrument. Der Nutzwert für einen Tag mit Influenza wird auf einer Skala von -1 bis 0 ausgedrückt. Dabei geben die negativen Werte den Lebensqualitätsverlust an. Die obige Tabelle zeigt für den Basisfall einen Verlust von 0,883.

Die Autoren nehmen bei der ökonomischen Betrachtung eine gesellschaftliche Perspektive ein. Dennoch werden keine indirekten Kosten beispielsweise in Form von verlorenen Arbeitstagen in die Analyse einbezogen. Bezüglich der verlorenen Arbeitstage liefern die Verfasser die Begründung, dass bei Patienten im Alter über 65 Jahren nicht von einer Beschäftigung auszugehen ist.

Aufgrund des kurzen Zeithorizonts von unter einem Jahr werden die Kosten nicht diskontiert. Der Ressourcenverbrauch pro Patient und die Kosten werden nicht getrennt aufgeführt. Alle Preise stammen von 2001 bzw. sind auf dieses Jahr aktualisiert worden und sind in US-Dollar angegeben.

Um die Stabilität der Ergebnisse und ihre Abhängigkeit von den unsicheren Modellparametern zu prüfen, führen Rothberg et al. umfangreiche ein- und auch mehrdimensionale Sensitivitätsanalysen durch. Die jeweilige Variationsbreite ist der obigen Tabelle zu entnehmen.

Ergebnisse

Durch den empirischen Einsatz von Amantadin werden im Vergleich zu keiner antiviralen Therapie 0,0014 QALY pro Patient gewonnen. Bei inkrementellen Kosten von US-$ 1,57 ergibt das einen Kosteneffektivitätsquotienten von US-$ 1.129. Die meisten QALY können durch den empirischen Einsatz von Oseltamivir gewonnen werden. Aufgrund der wesentlich höheren Kosten ergibt sich hier ein Kosteneffektivitätsquotient von US-$ 10.296. Dazwischen liegt die testbasierte Oseltamivirtherapie mit US-$ 5.025 pro gewonnenem QALY. Zanamivir ist in dieser Analyse weniger effektiv, weil bei 50 % der Patienten Schwierigkeiten bei der Anwendung des Inhalators angenommen wurden.

Bei der Betrachtung von geimpften Personen muss beachtet werden, dass weit weniger Krankenhauseinweisungen und Todesfälle auftreten. Gleichzeitig ist die Wahrscheinlichkeit bei typischen Influenzasymptomen tatsächlich Influenza zu haben gering. Folglich verschlechtert sich die Kosteneffektivität für die empirische Oseltamivirtherapie signifikant auf US-$ 70.300 pro QALY.

Weiterhin zeigt die Sensitivitätsanalyse, dass die Modellergebnisse stark auf eine Variation der Wahrscheinlichkeit, bei aufgetretenen Symptomen tatsächlich Influenza zu haben, reagieren. Nimmt man beispielsweise eine Grenze von US-$ 50.000 pro QALY an, so ist der empirische Oseltamivireinsatz bei ungeimpften Patienten ab einer Influenzwahrscheinlichkeit von 14 % kosteneffektiv. Ein vorheriger Schnelltest ist nur bei Wahrscheinlichkeiten zwischen 5 % und 14 % ökonomisch sinnvoll. Für geimpfte Patienten muss die Influenzawahrscheinlichkeit 41 % überschreiten, damit empirische Oseltamivirgabe kosteneffektiv ist.

Schlussfolgerungen der Autoren

Antivirale Wirkstoffe in der Influenzatherapie von Patienten im Alter über 65 Jahren sind kosteneffektiv. In den meisten realistischen Fällen unterliegen die Teststrategien der empirischen Behandlung. Zu beachten ist, dass die Kosteneffektivität der NI von der Verringerung der Krankenhauseinweisungen abhängt. Sollte sich in RCT herausstellen, dass Oseltamivir auf dieses Outcome keinen Einfluss hat, ist keine Kosteneffektivität gegeben. Dagegen ist Amantadin aufgrund des günstigen Preises immer kosteneffektiv. Hier müssen aber gerade bei älteren Risikopatienten die Nebenwirkungen beachtet werden. Die Entscheidung, welche antivirale Therapie eingesetzt werden sollte, ist folglich auch von der Zahlungsbereitschaft abhängig.

Kritischer Kommentar

Die Kosteneffektivitätsstudie von Rothberg et al. zur antiviralen Influenzatherapie bei älteren Patienten ähnelt in Aufbau und Methodik stark ihrer zuvor beschriebenen Evaluation. Folglich betrifft die obige methodische Kritik weitgehend auch die hier beschriebene Studie.

Wichtigster Unterschied sind die wesentlich geringeren volkswirtschaftlichen Kosten der Influenza, da bei älteren Patienten annahmegemäß keine indirekten Kosten in Form von verlorenen Arbeitstagen entstehen. Zusätzlich wird für die Basisanalyse eine wesentlich niedrigere tatsächliche Influenzaprävalenz von 38 % angenommen.

Außerdem werden die Nutzwerte zur Berechnung der QALY einfach aus der bereits bewerteten Studie von Griffin et al. entnommen. Problematisch an dem methodischen Vorgehen dieser Studie ist, dass die Nutzwerte für die ökonomische Analyse nicht aus einer Befragung der in der Effektivitätsbestimmung angenommenen Hochrisikopopulation, sondern aus einer allgemeinen Patientengruppe stammen. Dies führt möglicherweise zu einer Überschätzung der gewonnenen QALY. Folglich wäre der Kosteneffektivitätsquotient bei Befragung der eigentlichen Zielpopulation höher und die Kosteneffektivität somit schlechter als von den Autoren berechnet.

Ein weiterer Anknüpfungspunkt ist die geschätzte Reduktion der Krankenhauseinweisungen von 33 %. Sollte sich diese Annahme in klinischen Studien nicht bestätigen, so ist für Oseltamivir keine Kosteneffektivität gegeben.

Insgesamt wirken die in der Basisanalyse verwendeten Modellparameter vergleichsweise optimistisch und die direkte Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf andere Versorgungszusammenhänge scheint eingeschränkt. Dennoch verdeutlicht auch diese ökonomische Studie, dass Influenzaschnelltests höchstens bei einer Diagnosesicherheit von unter 14 % kosteneffektiv sind.

Sander B, Gyldmark M, Bergemann R, Garrison L: **Post-exposure influenza prophylaxis with oseltamivir: Cost-effectiveness and cost-utility in families in the UK**[198]

Zielsetzung

Ziel dieser Studie ist die Bewertung der Kosteneffektivität von Oseltamivir in der PEP der Influenza aus Sicht des Kostenträgers in Großbritannien.

Methodik

Um die Kosteneffektivität zu bestimmen, erweitern die Autoren ein Modell, das ursprünglich für einen Vergleich zwischen Oseltamivir und anderen Influenzatherapien entwickelt worden ist, um die PEP innerhalb von Familien. Alle Familienmitglieder sind dabei älter als zwölf Jahre. Das Modell simuliert virtuelle Patienten und liefert Schätzungen zu den erreichten Gesundheitszuständen und den damit assoziierten Kosten.

Der in Abbildung 4 dargestellte Entscheidungsbaum veranschaulicht den Ablauf des Modells.

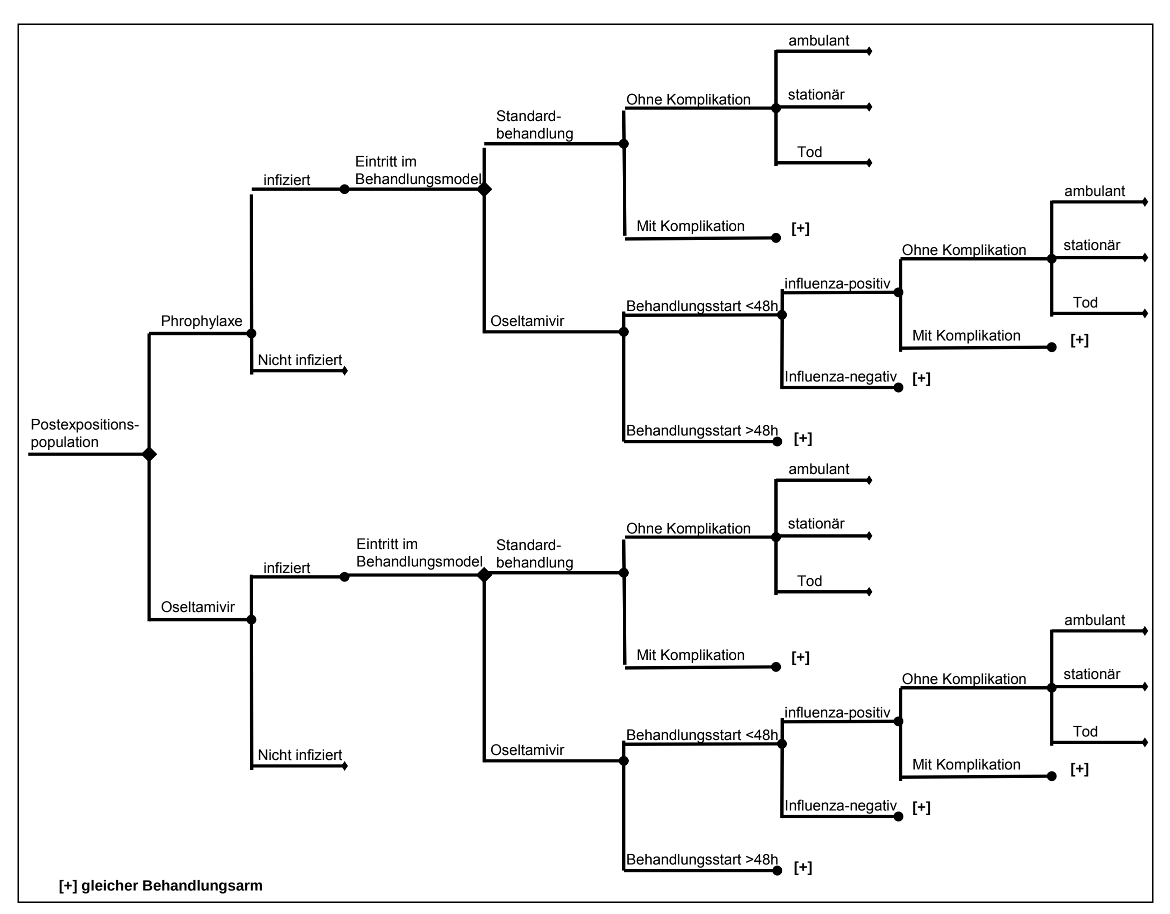


Abbildung 4: Entscheidungsbaum zum Modell von Sander et al.

Die angenommene Population hatte vor Modelleintritt Kontakt zu einer Person mit typischen Influenzasymptomen aus seiner unmittelbaren Umgebung und ist älter als zwölf Jahre. Zunächst entscheidet ein Allgemeinmediziner, ob eine dem Virus ausgesetzte Person prophylaktisch mit Oseltamivir behandelt wird oder nicht. Sowohl mit als auch ohne Oseltamivir kann eine betreffende Person entweder erkranken oder gesund bleiben. Wenn eine Person erkrankt, dann beginnt das Behandlungsmodell. Die Standardtherapie besteht dabei aus Bettruhe und freiverkäuflichen Symptomlinderern.

Anhand dieses Modellaufbaus lassen sich zwei Hauptszenarien untersuchen:

1. PEP mit Oseltamivir im Vergleich zu keiner Prophylaxe

   (Bei beiden Strategien findet keine anschließende antivirale Behandlung statt.)

2. PEP mit Oseltamivir im Vergleich zur Oseltamivirtherapie ohne vorherige Prophylaxe.

Als Komplikationen treten im Modell entweder eine Lungenentzündung oder eine Bronchitis auf, da sie in der betrachteten Population sehr häufig sind und in engem Zusammenhang mit Influenza stehen. Die Oseltamivirtherapie hat annahmegemäß Einfluss auf die Häufigkeit dieser Komplikationen, nicht aber auf die Schwere des Verlaufs. In der Basisanalyse werden eine Übertragungsrate von 8 % und eine Effektivität von Oseltamivir in der Reduktion von Influenzaerkrankungen von 89 % angenommen. Die Diagnosesicherheit innerhalb des Behandlungsarms wird auf 70 % geschätzt.

Die medizinische Grundlage für das Entscheidungsmodell stammt hauptsächlich aus epidemiologischen Daten und klinischen Studien, die von dem Hersteller Roche durchgeführt worden sind. Zuvor haben die Autoren eine systematische Literaturrecherche in der Datenbank MEDLINE unternommen. Die so gewonnenen Daten sind durch expertengestützte Annahmen ergänzt worden. Der für die Verteilung angenommene mittlere Modellparameter entstammt jeweils nur einer Quelle. Die Autoren liefern beschreibende Begründungen, warum wann welcher Wert verwendet wird. Eine systematische Überprüfung der Validität der Primärdaten findet nicht statt.

Als Nutzen- bzw. Effektivitätsmaß der PEP kommen die Anzahl der vermiedenen Erkrankungen und die gewonnenen QALY zum Einsatz. Die zur Berechnung der QALY erforderlichen Nutzwerte

entnehmen die Autoren kommentarlos dem HTA-Bericht von Turner und einer niederländischen Studie von 1997.

In die Modellierung werden das allgemeine Arzthonorar, das Facharzthonorar und die Kosten für Symptomlinderer, Antibiotika, Krankenhauseinweisungen, Oseltamivir sowie Tests auf Komplikationen einbezogen. Somit werden in der Basisanalyse nur die direkten Kosten aus Sicht eines Kostenträgers in der ökonomischen Bewertung berücksichtigt. Den Einfluss von indirekten Kosten in Form von verlorener Arbeitszeit untersuchen die Autoren mit Hilfe einer Sensitivitätsanalyse. Dabei wird von einem Stundenlohn von £10.53 ausgegangen. Alle Preise stammen aus dem Jahr 2002.

Nutzen und Kosten der PEP kombinieren die Autoren in einer inkrementellen Kosteneffektivitätsanalyse. Um der Unsicherheit der verwendeten Eingangsvariablen gerecht zu werden, wird eine große Anzahl von 100.000 Kontaktpersonen durch das Modell geschickt. Dieser Prozess wird in 1.000 Monte-Carlo-Simulationen wiederholt, so dass aus 1.000 Werten der inkrementellen Kosten und Nutzen schließlich ein durchschnittlicher Kosteneffektivitätsquotient ermittelt werden kann.

Zusätzlich werden mehrere deterministische Sensitivitätsanalysen durchgeführt. In diesen wird der Einfluss von Änderungen hinsichtlich Übertragungsrate, Ressourcenbeanspruchung durch die PEP und Diagnosesicherheit bei der Therapie mit Oseltamivir untersucht. In einer weiteren Analyse bleibt der anfängliche Arztbesuch für Kontaktpersonen unberücksichtigt. Dies wäre beispielsweise der Fall, wenn der Indexfall gleich ein Rezept für seine Familienmitglieder bekäme oder die betroffenen Personen das Prophylaktikum direkt von dem Apotheker erhielten. Eine letzte Analyse nimmt eine gesellschaftliche Perspektive ein, indem der Produktivitätsverlust mit dem Humankapitalansatz bewertet wird. Dabei wird die aus epidemiologischen und klinischen Studien abgeleitete Dauer bis zur Erreichung der normalen Aktivität mit dem durchschnittlichen Bruttoeinkommen in Großbritannien bewertet.

Ergebnisse

In beiden Szenarien entwickeln sich nach der PEP mit Oseltamivir weniger Influenzafälle. Anstatt den 8.000 Fällen ohne Prophylaxe erkranken nur 880 Kontaktpersonen an einer vermeintlichen Influenza. Die Kosten pro vermiedenem Fall liegen bei £ 467 im ersten und £ 451 im zweiten Szenario. Pro gewonnenem QALY entstehen Kosten von £ 29.938 bzw. £ 52.202. Folglich ist bei dieser Betrachtung die PEP im ersten Szenario kosteneffektiver. Allerdings ist die Kosteneffektivität bei einer angenommenen Grenze von £ 30.000 nur mit etwa 50 prozentiger Wahrscheinlichkeit gegeben.

Die Sensitivitätsanalyse zeigt, dass höhere Übertragungsraten zu einer besseren Kosteneffektivität führen. Beispielsweise sinkt der Quotient bei einer Rate von 30 % im ersten Szenario auf £ 5.402 pro QALY. Ebenso verhält es sich, wenn die Kosten für den ersten Arztbesuch zur Verschreibung des Prophylaktikums von der Modellierung ausgeschlossen werden. In diesem Fall verbessert sich die Kosteneffektivität auf £ 12.816. Aus gesellschaftlicher Perspektive, d.h. bei Erweiterung der Analyse um die indirekten Kosten, ist die PEP eine dominante Strategie, da sie gleichzeitig weniger kostet und effektiver ist als keine Intervention. Allerdings ist der mit dem ersten Arztbesuch verbundene Verlust von Arbeitszeit bei dieser Betrachtung nicht berücksichtigt.

Schlussfolgerungen der Autoren

Anhand der Kosteneffektivitäts- und Kosten-Nutzwert-Analyse konnte gezeigt werden, dass die PEP mit Oseltamivir voraussichtlich eine kosteneffektive Strategie ist. Dies gilt besonders, wenn die Übertragungsrate nach Exposition hoch ist oder die gefährdete Person auch ohne Arztbesuch Zugang zu Oseltamivir erhält.

Kritischer Kommentar

Sander et al. wählen bewusst den Vergleich mit keiner Prophylaxe, da eine Schutzimpfung aufgrund der Wirksamkeitsverzögerung nicht zur PEP geeignet ist. Allerdings wäre ein Vergleich mit Amantadin trotz der Effektivitätsbeschränkung auf Influenza A denkbar. Die Autoren machen hierzu keine Angaben.

Außerdem wäre eine Begründung für die getroffene Einteilung in zwei Szenarien für das Verständnis hilfreich. Zumal die Autoren in der Diskussion der Ergebnisse nicht weiter auf die zuvor vorgenommene Unterscheidung eingehen. Man könnte aber daraus folgern, dass der zusätzliche Nutzwert zu gering ist, wenn man bereits Oseltamivir in der Therapie der Erkrankten einsetzt. Dies wirft die Frage auf, ob möglicherweise eine Behandlung der Infizierten mit Oseltamivir kosteneffektiver ist als

die PEP mit dem gleichen Wirkstoff. Diese Frage könnte in einer weiteren Studie berücksichtigt werden.

Ein Schwachpunkt der vorliegenden Studie liegt bei der Berechnung der QALY. Die Methodik der Nutzwertbestimmung für einen Tag mit Influenza wird im Text überhaupt nicht besprochen. Auch werden keine Annahmen begründet. Lediglich im Anhang findet sich der Verweis auf die Quellen. Außerdem werden diese Parameter streng deterministisch behandelt. Eine Variation findet auch in den abschließenden Sensitivitätsanalysen nicht statt, obwohl dieser Modellparameter entscheidenden Einfluss haben dürfte.

Sehr nützlich zur eigenen Beurteilung der Kosteneffektivität sind die Erklärungen zu den angenommenen Verteilungen innerhalb der Monte-Carlo-Simulationen und die umfassenden Modellvariationen im Rahmen der deterministischen Sensitivitätsanalysen; auch wenn die Variationen häufig zu optimistischen Einschätzungen tendieren.

Insgesamt liefert die ökonomische Evaluation zur PEP mit Oseltamivir von Sander et al. dank der vielen Sensitivitätsanalysen eine mögliche Grundlage sowohl für konservative als auch optimistische Einschätzungen der Kosteneffektivität in verschiedenen Situationen.

Scuffham PA, West PA: **Economic evaluation of strategies for the control and management of influenza in Europe**[207]

Zielsetzung

Das Ziel der Studie ist es, die Kosteneffektivität verschiedener Behandlungs- und Prophylaxestrategien für Influenza bei älteren Menschen zu bewerten. Es werden Populationen aus Deutschland, Frankreich, England und Wales untersucht.

Methodik

Die Autoren verwenden ein analytisches Entscheidungsmodell, um die Kosteneffektivität von sechs Strategien während einer typischen Influenzasaison für eine hypothetische Population von 10.000 älteren Menschen zu bestimmen. In Frankreich und dem Vereinigten Königreich zählen Personen im Alter ab 65 Jahren zur relevanten Population. Dagegen bezieht sich die Betrachtung für Deutschland bereits auf Senioren im Alter ab 60 Jahren.

Die sechs Behandlungs- und Prophylaxestrategien sind im Einzelnen:

1. Gelegenheitsimpfung, d.h. die Impfung wird durchgeführt, wenn der Patient wegen eines anderen Grunds den Arzt aufsucht.
2. Pflichtimpfung, d.h. der Arzt bestellt den Patienten zur Grippeimpfung.
3. Eine vierwöchige Prophylaxe mit NI.
4. Eine vierwöchige Prophylaxe mit Amantadin oder Rimantadin.
5. Behandlung innerhalb von 48 Stunden nach dem Auftreten von typischen Influenzasymptomen mit NI.
6. Behandlung innerhalb von 48 Stunden nach dem Auftreten von typischen Influenzasymptomen mit Amantadin oder Rimantadin.

In ihrer Analyse nehmen die Autoren an, dass bei Anwendung jeder Strategie ein bestimmter Anteil der Population typische Influenzasymptome entwickelt. Von diesen Patienten konsultieren in Deutschland 33 %, in Frankreich 85 % und in Großbritannien weniger als 15 % einen Arzt. Innerhalb der für eine antivirale Therapie erforderlichen 48 Stunden nach Symptomeintritt finden in Deutschland 12,5 %, in Frankreich 85 % und in Großbritannien 15,8 % der genannten Konsultationen statt.

Die Modellparameter stammen aus veröffentlichten Studien, nationalen unveröffentlichten Studien und Expertenbefragungen. Insgesamt sind die Daten von 19 zwischen 1994 und 2002 veröffentlichten Primärstudien verwendet worden. Zur Suchstrategie, zu den Einschlusskriterien identifizierter Literatur sowie zu einer Validitätsüberprüfung der genutzten Daten machen die Autoren keine Angaben.

Die Effektivität der antiviralen Therapie wurde in den eingeschlossenen Primärstudien für eine Population von Patienten, bei denen aufgrund typischer Symptome eine Therapie beabsichtigt worden war, ermittelt. Folglich verwenden die Autoren in ihrem Modell eine Effektivität, die von der Treffsicherheit der Diagnose unter klinischen Studienbedingungen abhängt. Auch wenn in der Modellierung kein spezifischer Anteil tatsächlicher Influenzafälle angegeben wird, ist die Diagnoseunsicherheit indirekt

über die verwendete Effektivität berücksichtigt. Wie hoch die Treffsicherheit der Diagnose in den klinischen Studien war, wird nicht angegeben. In Tabelle 27 sind die Effektivitäten für verschiedene klinische Outcomes dargestellt.

Tabelle 27: Effektivität der Neuraminidasehemmer in England, Deutschland und Frankreich.

	England	Deutschland	Frankreich
Reduktion der Krankheitsdauer (Tage)	1,20	1,20	1,20
Reduktion der Antibiotikaverschreibungsrate	0,24	0,24	0,24
Anstieg der Arztkonsultationsrate	2-fach	1,5-fach	Konstant
Arztkonsultation innerhalb von 48 Stunden (%)	50,00	50,00	50,00
Arztbesuch außerhalb der normalen Praxiszeiten (%)	10,00	10,00	10,00
Hausbesuche (%)	38,60	38,60	50,00

Die Tabelle zeigt für Deutschland nach Einführung der antiviralen Therapie einen Anstieg der Arztkonsultationen um das 1,5-fache. In England ist von einer Verdoppelung auszugehen. Dagegen bleibt die Anzahl der Konsultationen in Frankreich konstant. Dies liegt vor allem an dem vergleichsweise hohen Patientenanteil von 85 %, die aufgrund typischer Symptomatik einen Arzt aufsuchen.

Außerdem modellieren die Autoren keine Reduktion von Komplikationen, da es ihrer Ansicht nach nicht evidenzbasiert erscheint, allein aus einer selteneren Antibiotikaverordnung auf eine geringere Inzidenz von Komplikationen zu schließen.

In die länderspezifische Kostenanalyse werden aufgrund der Perspektive des jeweiligen Kostenträgers nur die direkten Kosten einbezogen. Alle Preise stammen aus dem Jahr 2000. Die Kosten für die freiverkäuflichen Medikamente sind nicht in die Analyse eingeschlossen. Sämtliche Kosten sind in Euro angegeben. Die Tabelle 28 veranschaulicht, dass die angenommenen Kosten für England und Deutschland teilweise stark voneinander abweichen.

Tabelle 28: Kostenparameter für England und Deutschland im Vergleich.

	England (€)	Deutschland (€)	Frankreich (€)
Arztbesuch	28,6	41,9	17,5
- außerhalb der normalen Praxiszeiten	47,7	58,3	17,5
Hausbesuch des Arztes	71,6	182,0	22,1
Antibiotikabehandlung	7,8	2,7	12,1
Krankenhauseinweisungen	3.585	2.359	3.262
- wegen anderer Atemwegserkrankungen	3.362	3.295	2.809
Influenzaimpfstoff	8,6	8,0	6,8
Durchführung der Impfung	3,1	4,7	17,5
5 Tage Behandlung mit Neuraminidasehemmern	38,2	29,8	22,9
7 Tage Behandlung mit Amantadin bzw. Rimantadin	6,1	4,8	5,6

Die Daten für Deutschland stammen aus dem einheitlichen Bewertungsmaßstab von der Deutschen Krankenhausgesellschaft und aus der Roten Liste.

Als Nutzenmaß dient für alle sechs Strategien die Anzahl vermiedener Krankheitstage. Zusätzlich werden für die Impf- und Prophylaxestrategien die gewonnenen Lebensjahre berechnet. Ausgangsbasis für die Rechnung ist jeweils die Population von 10.000 Versicherten. Die gewonnenen Lebensjahre werden für Deutschland mit 5 % sowie für England und Wales mit 1,5 % diskontiert. Die

Gesamtzahl der vermiedenen Krankheitstage liegt bezogen auf Deutschland für die Behandlung mit NI bei 27 Tagen.

Eine inkrementelle Kosteneffektivitätsanalyse vergleicht die sechs Strategien mit dem Szenario keiner Intervention. Um die Stabilität der Ergebnisse zu prüfen, werden alle Schlüsselparameter des Entscheidungsmodells in einer eindimensionalen Sensitivitätsanalyse variiert.

Ergebnisse

Das deutsche Modell prognostiziert pro vermiedenem Krankheitstag inkrementelle Kosten von € 371,10 bei Einsatz von NI und € 328,30 bei Amantadintherapie. Die Impfung ist mit inkrementellen Kosten von € 4,80 wesentlich kosteneffektiver.

Der Vergleich mit England und Frankreich zeigt, wie verschieden die Ergebnisse bei länderspezifischen Modellparametern sein können. Pro vermiedenem Krankheitstag entstehen bei Einsatz von Neuraminidasehemmern in England inkrementelle Kosten von € 568,30. In Frankreich dagegen ist die gleiche antivirale Therapie mit nur € 41 wesentlich kosteneffektiver.

Schlussfolgerungen der Autoren

Da die ökonomische Analyse für alle drei betrachteten Länder zu dem Ergebnis kommt, dass die Kosten pro vermiedenem Krankheitstag bei einem Impfprogramm niedriger als bei den frühzeitigen Behandlungsstrategien sind, scheint der öffentlichen Gesundheit mit einer Influenzaschutzimpfung am besten gedient.

Kritischer Kommentar

Die Resultate der Studie von Scuffham et al. sind für die ökonomische Bewertung der NI im Rahmen dieses HTA-Berichts nur teilweise relevant. Besonders die evaluierten Prophylaxestrategien sind für die Beantwortung der Fragestellung wenig hilfreich. Die in Abschnitt „Fragestellung“ aufgeworfene Frage bezieht sich eindeutig auf die Therapie und die PEP. Die Langzeitprophylaxe mit NI und die Grippeschutzimpfung sollen hier folglich nicht bewertet werden.

Die im Entscheidungsmodell verwendeten Werte werden alle schlüssig begründet und wenn möglich mit Evidenz belegt. Dennoch hätte die Validität durch eine systematische Recherche und die Kombination mehrer klinischer Studien erhöht werden können.

In Bezug auf die Kosteneffektivität der NI ist nicht sichergestellt, ob sich die Diagnosesicherheit innerhalb der klinischen Studien auf die Versorgungspraxis übertragen lässt. Möglicherweise ist die Kosteneffektivität überschätzt. Die verwendeten Effektivitätsdaten könnten somit eine methodische Schwäche darstellen.

Weiterhin ist zu berücksichtigen, dass Amantadin in der Bewertung vergleichsweise gut abgeschnitten hat, da die Autoren die Auswirkungen von UW nicht modellieren. Bei einem Vergleich der Kosteneffektivitäten ist diese Einschränkung zu beachten

Insgesamt besitzt die Studie von Scuffham et al. den entscheidenden Vorteil, dass die inkrementellen Kosteneffektivitätsquotienten speziell für Deutschland berechnet worden sind. Auch wenn die Modellierung der antiviralen Therapiestrategien noch ausbaufähig scheint, sind die speziell für Deutschland ermittelten Effektivitäts- und Kostendaten wertvolle Informationsquellen für diesen Bericht. Insbesondere kann die aufgezeigte Heterogenität zwischen den drei Ländern Anhaltspunkte zu der Übertragbarkeit der Ergebnisse anderer ökonomischer Evaluationen auf den deutschen Kontext liefern.

Smith KJ, Roberts MS: **Cost-effectiveness of newer treatment strategies for influenza**[214]

Zielsetzung

Die ökonomische Studie untersucht die Kosteneffektivität von NI und Grippeschnelltests im Vergleich zu anderen Strategien im Umgang mit Influenza.

Methodik

Die Autoren verwenden ein computergestütztes Entscheidungsmodell, um die inkrementelle Kosteneffektivität von sieben Strategien zu schätzen. Diese sind keine antivirale Behandlung und kein Test, Oseltamivir- oder Zanamivirtherapie ohne vorherigen Test, Rimantadin ohne Test, Amantadin ohne Test, Oseltamivir oder Zanamivir nach positivem Test, Rimantadin nach Test und Amantadin

nach Test. Die Abbildung 5 zeigt den weiteren Modellablauf, nachdem eine dieser Strategien gewählt wurde.

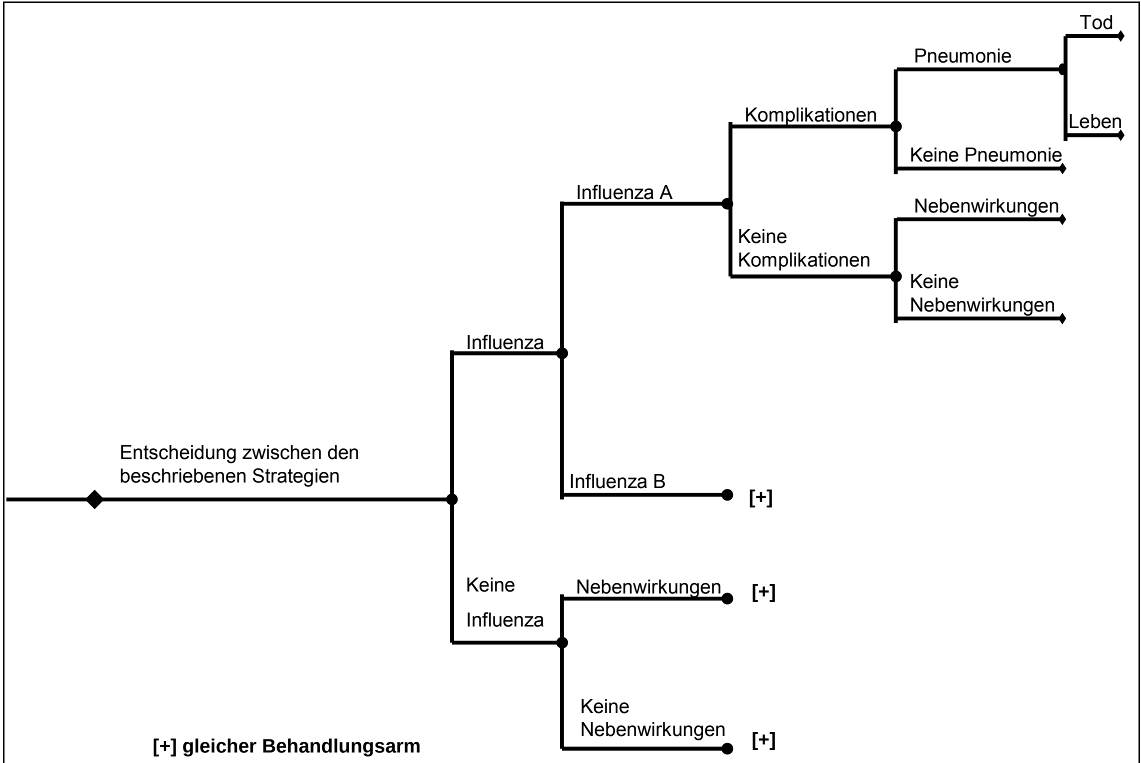


Abbildung 5: Entscheidungsbaum zum Modell von Smith et al.

Es wird angenommen, dass die Behandlung von ungeimpften Patienten mit typischen Influenzasymptomen innerhalb von 48 Stunden nach Auftreten beginnt. Eine weitere wichtige Annahme ist, dass eine antivirale Therapie keinen Einfluss auf Häufigkeit, Dauer und Schweregrad von Komplikationen hat. Folglich besteht hinsichtlich Komplikationsrate und Mortalität kein Unterschied zu der Strategie keiner Intervention. Außerdem wird für die Sensitivität und Spezifität der Schnelltests der höchste genannte Wert benutzt. Die letzte wichtige Annahme geht von einem ähnlichen Nutzen der verschiedenen antiviralen Therapien in Bezug auf Dauer und Symptome der Influenza aus.

Alle verwendeten Modellparameter beruhen auf den Ergebnissen von 22 Primärstudien und eigenen Schätzungen. Die Autoren machen keinerlei Angaben auf welche Weise die Studien gefunden, ausgewählt und gegebenenfalls kombiniert worden sind. Einen Überblick zu den wichtigsten in der Basisanalyse verwendeten Modellparametern liefert Tabelle 29.

Tabelle 29: Modellparamter von Smith et al.

Parameter	Basisfall
Alter der Patienten (Jahre)	32
Influenza	
- Wahrscheinlichkeit	59,6 %
- Länge wenn unbehandelt (Median, Tage)	7
- Verkürzung durch antivirale Therapie	1,27 Tage
- Relative Wahrscheinlichkeit von Influenza A (Median)	81,5 %
Pneumonie	
- Wahrscheinlichkeit	1 %
- Länge der Erkrankung (Median, Tage)	10
- Todesrisiko	10 %

Fortsetzung Tabelle 29

Andere Komplikationen	
- Wahrscheinlichkeit	15 %
- Länge der Erkrankung (Median, Tage)	7
Influenzatest	
- Sensitivität	81 %
- Spezifität	99 %
Behandlungsabbruch auf Grund von Nebenwirkungen	
- Amantadin	15 %
- Rimantadin	6 %
- Zanamivir	3 %
- Oseltamivir	3 %

In der Basisanalyse wird eine gesellschaftliche Perspektive eingenommen. Folglich werden auch indirekte Kosten der Krankheit berücksichtigt. Eine zusätzliche Analyse betrachtet nur die direkten Kosten und nimmt somit eine Kostenträgerperspektive ein. Alle Kostenangaben beziehen sich auf das Jahr 2000 und sind in US-Dollar angegeben. Die für die Modellierung des Basisfalls angesetzten Kosten zeigt Tabelle 30.

Tabelle 30: Parameter der Kostenanalyse.

Kostenarten	Influenzakosten ($)
- Schnelltest	20
- symptomatische Therapie pro Woche	10,5
- Behandlung der Komplikationen pro Woche	23,36
- Pneumonietherapie pro Woche	4.000
- Arztbesuch	40
- Indirekte Kosten pro Stunde	13,55

Die Effektivität ist in vermiedenen Krankheitstagen und in gewonnenen QALD angegeben. Die zur Berechnung der QALD verwendeten Nutzwerte befinden sich auf einer Skala von 0 (Tod) bis 1 (perfekte Gesundheit). Die Nutzwerte für den normalen Gesundheitszustand und für die Erkrankungen sind der Literatur entnommen. Eine Studie zu Oseltamivir gibt eine 38 prozentige Reduktion der Symptomatik an. Die Autoren folgern daraus, dass sich der Nutzwert für Influenza bei antiviraler Therapie um den gleichen Anteil verbessert. In der Basisanalyse führt dieses Vorgehen zu einem Nutzwert von 0,65 bei unbehandelter und zu 0,782 bei behandelter Influenza. Der Wert für den normalen Gesundheitszustand beträgt 0,92.

In eindimensionalen Sensitivitätsanalysen werden alle Modellparameter individuell innerhalb bestimmter Bandbreiten variiert. Ausgewählte Parameter werden einer mehrdimensionalen Analyse unterzogen. Außerdem testen die Autoren sämtliche getroffene Modellannahmen. Zusätzlich generiert eine Monte-Carlo-Simulation mit 1.000 Wiederholungen Kosteneffektivitäts-Akzeptanz-Kurven für die einzelnen Strategien.

Ergebnisse

In der Basisanalyse sind die Teststrategien teurer und weniger effektiv als reine Behandlungsstrategien. Amantadin kostet US-$ 9,06 pro vermiedenem Krankheitstag oder US-$ 11,60 pro gewonnenem QALD. Im Vergleich zu Amantadin kostet Zanamivir US-$ 198 pro vermiedenem Krankheitstag oder US-$ 185 pro gewonnenem QALD. Dagegen zeigt der Vergleich zu Oseltamivir einen höheren Kosteneffektivitätsquotienten von US-$ 252 bzw. US-$ 235.

Die Sensitivitätsanalyse zeigt, dass Zanamivir die favorisierte Strategie wird, wenn die Prävalenz von Influenza A unter 67 % sinkt. Teststrategien werden erst kosteneffektiv, wenn der Gesamtanteil von tatsächlicher Influenza unter 30 % liegt. Keine Intervention wird vorgezogen, sobald der Influenzaanteil unter 32 % sinkt und gleichzeitig der Nutzwert bei Influenza größer als 0,77 ist. Bei

älteren Patienten beeinflusst der Nutzwert für einen Tag mit unerwünschten Nebenwirkungen die Entscheidung zwischen Rimantadin und Amantadin.

Schlussfolgerungen der Autoren

Für ungeimpfte Patienten ist eine empirische antivirale Therapie im Vergleich zu Schnellteststrategien und keiner Intervention ökonomisch sinnvoll. Welches antivirale Medikament gewählt werden sollte, hängt von Unterschieden in Preis, Nebenwirkungen und der Prävalenz von Influenza A ab.

Kritischer Kommentar

Die ökonomische Evaluation von Smith et al. zeigt hinsichtlich der in der Basisanalyse verwendeten Modellparameter einige methodische Ungenauigkeiten. So werden keine Angaben gemacht, auf welche Weise die Studien gefunden, ausgewählt und gegebenenfalls kombiniert wurden.

Außerdem ist die Methodik der Nutzwertbestimmung fragwürdig. Die Autoren folgern aus nur einer Studie, in der Oseltamivir die Symptomatik der Grippe um 38 % verringern konnte, dass sich der Nutzwert für Influenza bei antiviraler Therapie generell um den gleichen Anteil verbessert.

Allerdings wird die Unsicherheit der Parameter berücksichtigt, indem vielen Monte-Carlo-Simulationsläufe und deterministische Sensitivitätsanalysen durchgeführt werden.

Ein weiterer Kritikpunkt betrifft die Berücksichtigung der indirekten Kosten innerhalb der Basisanalyse. Die Autoren setzen hier nicht, wie in den anderen Studien mit gesellschaftlicher Perspektive üblich, indirekte Kosten für Produktivitätsverluste an, sondern kalkulieren lediglich eine Stunde zu US-$ 13,55 für Arztbesuch und Behandlung ein. Eine Begründung für diese Methodik wird nicht genannt.

Insgesamt ist die Vergleichbarkeit der Ergebnisse der Basisanalyse mit den Ergebnissen anderer Studien eingeschränkt, da die Beurteilung der Autoren schwerpunktmäßig anhand der ausgiebigen Sensitivitätsanalysen durchgeführt wird.

Außerdem merkt man der Studie an, dass nicht unbedingt die für diesen Bericht durchaus relevante Frage, welche antivirale Therapie sinnvoll ist, im Vordergrund steht. Vielmehr wird dargelegt, dass Schnellteststrategien und keine Intervention aus gesellschaftlicher Perspektive nicht kosteneffektiv sind. Dennoch können auch die übrigen Ergebnisse wichtige Anhaltspunkte zur Kosteneffektivität von NI beitragen.

Turner D, Wailoo A, Nicholson K, Cooper N, Sutton A, Abrams K: **Systematic review and economic decision modelling for the prevention and treatment of influenza A and B**[227]

Zielsetzung

Die Autoren bestimmen die Kosteneffektivität von Amantadin, Oseltamivir sowie Zanamivir in der Prophylaxe und in der Therapie von Influenza bei Patienten aller Altersgruppen. Die Prophylaxe wird im Vergleich zu keiner Intervention betrachtet. Zusätzlich wird hier die Grippeschutzimpfung betrachtet. Die antivirale Therapie wird mit der Standardbehandlung verglichen.

Methodik

Mit Hilfe eines analytischen Entscheidungsmodells wird die Kosteneffektivität verschiedener Behandlungs- und Prophylaxestrategien für vier getrennte Patientengruppen bestimmt. Im Einzelnen sind dies ansonsten gesunde Erwachsene, erwachsene Hochrisikopatienten, Kinder und Altenheim-bewohner. Zur Population der gesunden Erwachsenen zählen alle Patienten im Alter zwischen zwölf und 65 Jahren ohne weitere Erkrankungen. Die Hochrisikopatienten kennzeichnet eine bereits bestehende Erkrankung, die schwer genug ist, um regelmäßig medizinische Leistungen oder Krankenhausaufenthalte zu erfordern. Außerdem werden Personen im Alter über 65 Jahren zu dieser Population gezählt.

Das Therapiemodell vergleicht die vier alternative Strategien Standardbehandlung, Amantadin, Zanamivir und Oseltamivir für jede Patientengruppe. Den Aufbau des Modells zeigt Abbildung 6.

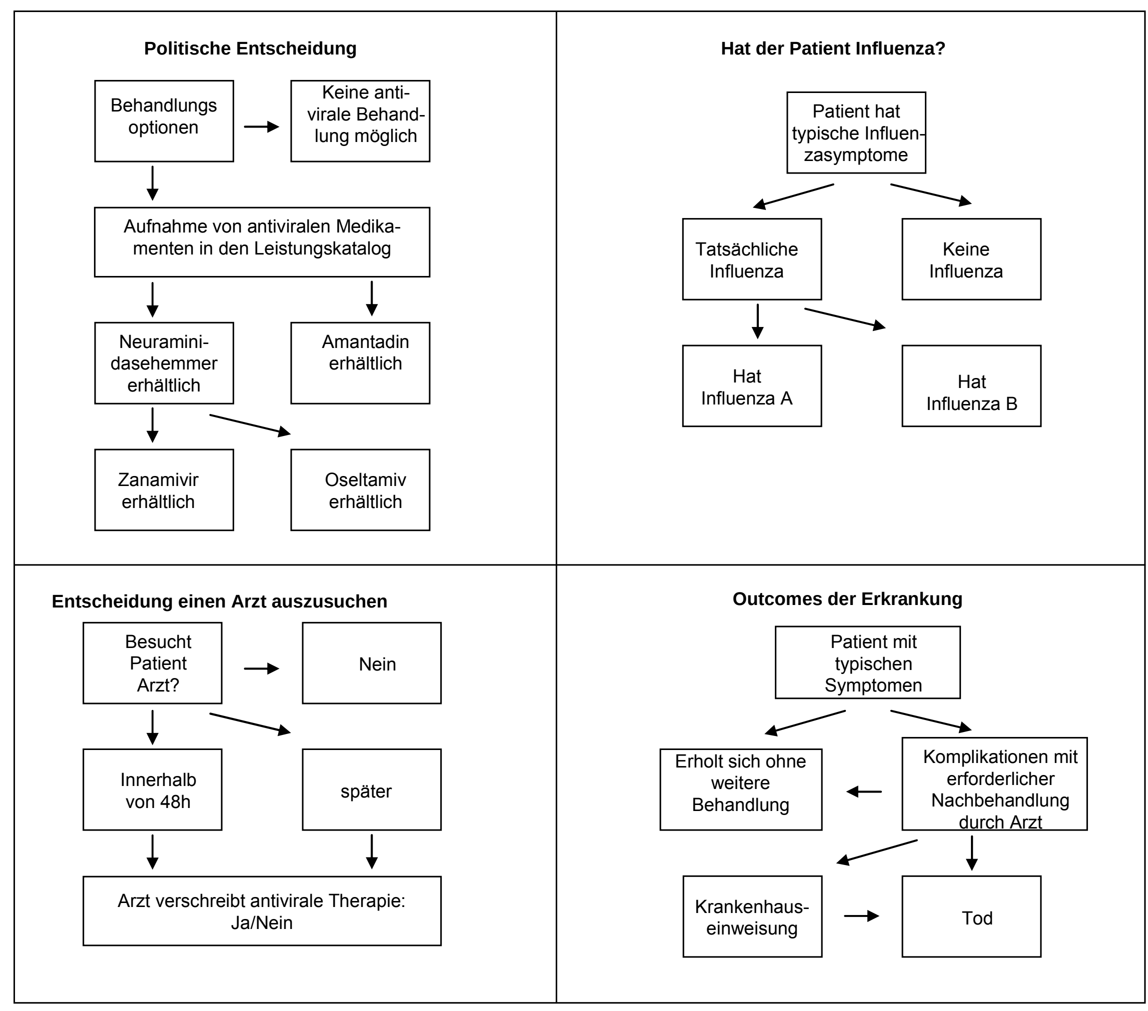


Abbildung 6: Ablauf des Behandlungsmodells nach Turner et al.

Die Quadranten verdeutlichen den Ablauf des Modells. Der obere rechte Quadrant zeigt die Abhängigkeit von der Wahrscheinlichkeit, ob ein Patient mit typischen Influenzasymptomen tatsächlich Influenza hat. Annahmegemäß kann nur in diesem Fall ein Nutzen aus der antiviralen Behandlung entstehen. Außerdem muss der Patient Influenza A haben, damit die Amantadintherapie wirkt.

Im unteren linken Quadranten ist die Wahrscheinlichkeit, dass der Patient einen Arzt aufsucht, der Schlüsselparameter. Dies sollte möglichst innerhalb von 48 Stunden nach Symptombeginn geschehen, da ansonsten angenommen wird, dass die antiviralen Wirkstoffe keinen Nutzen bringen. Schließlich beschreibt der untere rechte Quadrant die möglichen Outcomes der Influenzaerkrankung. So treten beispielsweise mit einer bestimmten Wahrscheinlichkeit Komplikationen auf, die einen erneuten Arztbesuch erforderlich machen und zu einer anschließenden Krankenhauseinweisung oder zum Tod führen.

Das Prophylaxemodell beginnt mit der Entscheidung zwischen acht Strategien. Diese sind im Einzelnen keine Prophylaxe, Schutzimpfung, Amantadin, Oseltamivir, Zanamivir und Schutzimpfung plus Amantadin, Oseltamivir oder Zanamivir. Das Outcome für ein Individuum, das einer der acht Prophylaxestrategien folgt, ist entweder das Auftreten typischer Influenzasymptome oder aber keine Erkrankung.

Die Autoren führen in den vorherigen Kapiteln ihres HTA-Berichts eine systematische Literaturübersichtsarbeit durch, um die medizinische Effektivität von Oseltamivir und Zanamivir in der Influenzatherapie zu bestimmen. Diese Übersichtsarbeit bezieht teilweise auch unpublizierte Studien der Wirkstoffhersteller in die Bewertung ein. Zusätzliche Erkenntnisse liefert eine weitere systematische Übersichtsarbeit zur Anwendung von Amantadin bei Kindern und älteren Patienten. Die Ergebnisse dieser und vorheriger systematischer Übersichtsarbeiten in anderen relevanten Themenbereichen bilden die Datengrundlage für die ökonomischen Entscheidungsmodelle. Tabelle 31

zeigt exemplarisch die wichtigsten im Behandlungsmodell für die Population der gesunden Erwachsenen verwendeten Parameter.

Tabelle 31: Wichtige Modellparameter im Behandlungsmodell der ansonsten gesunden Erwachsenen.

Parameter	Durchschnittlicher Wert
Wahrscheinlichkeiten	
- tatsächliche Influenza	0,460
- Influenza A	0,684
- Patient besucht Arzt	0,282
- Patient erscheint innerhalb von 48 Stunden	0,178
- Komplikationen bei keiner Behandlung	0,371
- Komplikationen mit Zanamivir	0,275
- Komplikationen mit Oseltamivir	0,157
- Komplikationen mit Amantadin	0,371
- Krankenhauseinweisung bei keiner Behandlung	0,00025
- Krankenhauseinweisung mit Zanamivir	0,00009
- Krankenhauseinweisung mit Oseltamivir	0,00004
- Krankenhauseinweisung mit Amantadin	0,00025
Kosten	
- Arztbesuch	21,380
- Krankenhausaufenthalt	3503
- Zanamivir	24,98
- Oseltamivir	19,16
- Amantadin	3,38
- Antibiotika	4,05
Outcomes	
- Länge der Erkrankung bei keiner Behandlung	7,69
- Länge der Erkrankung mit Zanamivir	6,01
- Länge der Erkrankung mit Oseltamivir	5,77
- Länge der Erkrankung mit Amantadin	6,35
- QALY bei keiner Erkrankung	0,043
- QALY mit Zanamivir	0,045
- QALY mit Oseltamivir	0,045
- QALY mit Amantadin	0,044

QALY = Qualitätskorrigiertes Lebensjahr.

Als Nutzen- bzw. Effektivitätsmaß der jeweiligen Therapie kommen die Anzahl der vermiedenen Krankheitstage und die gewonnene QALY zum Einsatz. Die zur Berechnung der QALY erforderlichen Daten entstammen Patientenbefragungen, die während verschiedener randomisierter klinischer Studien durchgeführt worden sind. Im Rahmen dieser Befragung haben die Patienten täglich über einen Zeitraum von 21 Tagen ihren gefühlten Gesundheitszustand auf einer zehnstufigen Skala von Hoffman La Roche markiert. Die Null symbolisiert den schlechtesten aller möglichen Gesundheitszustände. Die Zehn steht für normale Gesundheit im betreffenden Alter. In den Studien haben die ansonsten gesunden Erwachsenen nach sieben Tagen nur weitere Angaben gemacht, wenn sie noch nicht gesund waren. Daher haben die Autoren für die restliche Zeit angenommen, dass die Patienten die Zehn auf der Skala angegeben haben. Da es für die Population der Kinder keine Evidenz aus klinischen Studien gab, mussten hier die Ergebnisse der Erwachsenen an die spezifische Erkrankungsdauer von Kindern angepasst werden.

In die Kostenanalyse werden die Preise für Arztbesuche, Krankenhausaufenthalte, Antibiotika, Zanamivir, Oseltamivir und Amantadin einbezogen. Somit werden in der Basisanalyse nur die direkten Kosten aus Sicht eines Kostenträgers in der ökonomischen Bewertung berücksichtigt. Den Einfluss von indirekten Kosten in Form von verlorener Arbeitszeit untersuchen die Autoren mit Hilfe einer Sensitivitätsanalyse. Dabei betragen die Kosten eines verlorenen Arbeitstags £ 39,48. Ein Arbeitstag wird in Abhängigkeit vom Anteil der Erwerbstätigen und dem durchschnittlichen Wochenlohn in Großbritannien berechnet. Alle Preise stammen aus dem Jahr 2001 und sind in britischen Pfund angegeben.

Nutzen und Kosten der jeweiligen Therapie kombinieren die Autoren in einer inkrementellen Kosteneffektivitätsanalyse. Alle inkrementellen Werte sind im Vergleich zur Standardtherapie angegeben.

Um der Unsicherheit in den Daten gerecht zu werden, führen die Autoren mit Hilfe einer Second-Order-Monte-Carlo-Simulation eine stochastische Sensitivitätsanalyse durch. Dieser Ansatz ordnet den Modellparametern eine Verteilung zu. In jedem Simulationslauf werden zufällige Werte aus dieser Verteilung genutzt, um die Kosteneffektivität zu berechnen. Aufgrund der erhöhten Unsicherheit einiger Parameter wird die durchschnittliche Kosteneffektivität erst nach 10.000 Durchläufen ermittelt. Gleichzeitig können 95 prozentige KI um Kosten und Effektivitäten gebildet werden. Außerdem werden die Ergebnisse dieser Analyse als Kosteneffektivitäts-Akzeptanzkurven dargestellt. Diese Kurven zeigen den prozentualen Anteil der Simulationsläufe als eine Funktion der Zahlungsbereitschaft für den inkrementellen Gesundheitsnutzen.

Zusätzlich werden mehrere ein- und zweidimensionale deterministische Sensitivitätsanalysen durchgeführt, um die Auswirkungen von alternativen Modellspezifikationen zu untersuchen.

Ergebnisse

Die wichtigsten Ergebnisse des stochastischen Behandlungsmodells für den Basisfall sind in Tabelle 32 zusammengefasst.

Tabelle 32: Ergebnistabelle zur Studie von Turner et al.

Population	Amantadin	Oseltamivir	Zanamivir
Ansonsten gesunde Erwachsene	£ 6.190 pro QALY	£ 19.015 pro QALY	£ 31.529 pro QALY
Erwachsene Hochrisikopatienten	£ 4.535 pro QALY	£ 22.502 pro QALY	£ 17.289 pro QALY
Altenheimbewohner	£ 5.057 pro QALY	£ 21.781 pro QALY	£ 16.819 pro QALY
Kinder	£ 6.117 pro QALY	£ 19.461 pro QALY	£ 30.825 pro QALY

QALY = Qualitätskorrigiertes Lebensjahr.

Amantadin weist in allen Populationen den niedrigsten Kosteneffektivitätsquotienten auf. Dies liegt an sehr geringen inkrementellen Kosten, obwohl Amantadin gleichzeitig den geringsten inkrementellen Nutzen bringt. Bei den gesunden Erwachsenen und Kindern ist Oseltamivir kosteneffektiver als Zanamivir. Die Oseltamivirtherapie ist sogar die dominante Strategie, da sie mit größerem inkrementellen Nutzen und geringeren Mehrkosten einhergeht. Die Kosteneffektivitäts-Akzeptanzkurven zeigen, dass Oseltamivir bei einer Zahlungsbereitschaft von £ 30.000 in allen Populationen mit fast 60 prozentiger Wahrscheinlichkeit kosteneffektiv ist.

Die verschiedenen Sensitivitätsanalysen zeigen, dass die Ergebnisse sehr sensitiv auf einige Modellparameter reagieren. Beispielsweise verbessert sich die Kosteneffektivität der NI signifikant, wenn die Basisanalyse um den Einfluss auf Krankenhauseinweisungen und Todesfälle erweitert wird. Dagegen belegt eine zweidimensionale Analyse eine starke Erhöhung der Kosten pro QALY, wenn gleichzeitig die Wahrscheinlichkeit eines Arztbesuchs bei Influenzasymptomatik steigt, aber die Wahrscheinlichkeit einer tatsächlichen Influenza sinkt. Weitere kritische Parameter sind die Diagnosesicherheit, die Nutzwerte und die Wahrscheinlichkeit einer nutzlosen Therapie nach 48 Stunden. Bei Berücksichtigung der verlorenen Arbeitszeit bzw. der indirekten Kosten wirkt die Oseltamivirtherapie Kosten sparend.

Schlussfolgerungen der Autoren

Die durchschnittlichen Ergebnisse der Basisanalyse deuten auf eine relativ günstige Kosteneffektivität von NI hin. Allerdings muss die in der wahrscheinlichkeitstheoretischen Sensitivitätsanalyse zum Ausdruck gekommene Unsicherheit bei der Interpretation beachtet werden. Außerdem hängt die Kosteneffektivität stark von der Diagnosesicherheit der Influenza ab.

Kritischer Kommentar

Zurzeit ist die ökonomische Evaluation im Rahmen des HTA-Berichts von Tuner et al. die komplexeste und aufwendigste entscheidungsanalytische Modellierung zur Bestimmung der Kosteneffektivität von antiviraler Influenzatherapie.

Die Ergebnisse des Prophylaxemodells sind für die Themenstellung dieses HTA-Berichts von untergeordneter Rolle, da Turner et al. in ihrem Bericht eine allgemeine antivirale Prophylaxe über einen Einnahmezeitraum von sechs Wochen modellieren. In dieser Bewertung soll jedoch explizit nur die PEP mit NI berücksichtigt werden. Dennoch bestätigen die Ergebnisse die Vermutung, dass für die allgemeine Prophylaxe nur die Schutzimpfung kosteneffektiv ist.

Es werden alle relevanten Zielpopulationen getrennt untersucht. Die Validität der verwendeten Modellparameter ist auf einem sehr hohen Niveau anzusetzen, da sie für jede Population getrennt in systematischen Literaturübersichtsarbeit mit anschließenden gepoolten Analyseverfahren ermittelt worden ist. Die gesamte Methodik ist von der Literatursuche über die Quellenauswahl bis zum Kombinationsverfahren der Primärdaten hervorragend nachvollziehbar.

Trotz dieser methodischen Stärken weisen die Autoren zum Teil selbst auf einige Limitationen des Entscheidungsmodells hin. So hat es zum Zeitpunkt der Studie keine randomisierte Evidenz, in der die verschiedenen im Modell evaluierten antiviralen Strategien direkt verglichen werden, gegeben. Folglich ist die im Entscheidungsmodell verwendete Evidenz indirekter Natur und die Ergebnisse müssen mit einer gewissen Vorsicht interpretiert werden.

Außerdem hat es keine direkte Evidenz bezüglich einer Reduzierung der Mortalität durch antivirale Therapie gegeben. Die Autoren haben die Daten zu Krankenhauseinweisungen und Pneumonie in einer Sensitivitätsanalyse extrapoliert, um diesen Modellparameter zu schätzen. Eine Verbesserung der Datengrundlage durch ergänzende Studien wäre aus Sicht der Autoren wünschenswert.

Im Modell wird angenommen, dass eine Person, die an Influenza stirbt, ansonsten bis zum Ende ihrer durchschnittlichen Lebenserwartung gelebt hätte. Diese Annahme könnte die gewonnenen Lebensjahre überschätzen, da besonders Hochrisikopatienten mit weiteren Erkrankungen häufig eine kürzere Lebenserwartung als die durchschnittliche Bevölkerung besitzen.

Ein Schlüsselparameter des Modells ist der Anteil an Patienten, die innerhalb von 48 Stunden nach Symptomeintritt einen Arzt aufsuchen und auch tatsächlich Influenza haben. Wenn die Anwendung von NI in der Therapie der Influenza allgemein üblich wird, suchen möglicherweise mehr Patienten mit typischen Symptomen rechzeitig ihren Arzt auf. Jedoch liegt in diesem Fall die Vermutung nahe, dass gleichzeitig der Anteil von tatsächlicher Influenza sinkt. Die Auswirkungen einer im Vergleich zum Basisfall wesentlich schlechteren Kosteneffektivität verdeutlicht die beschriebene zweidimensionale Sensitivitätsanalyse.

Es ist umstritten, ob ältere Heimbewohner Zanamivir alleine richtig anwenden können. Eine durchgeführte Literaturübersichtsarbeit deutet daraufhin, dass etwa 80 % der betreffenden Personen mit dem Inhalator umgehen können. Das Modell berücksichtigt diesen Punkt in der Basisanalyse nicht.

Wichtig für die Bewertung der Studienergebnisse ist weiterhin die Tatsache, dass die Modellierung auf medizinischer Evidenz beruht, die bis zum 31. Dezember 2001 vorgelegen hat. Für den Vergleich mit den Ergebnissen anderer bewerteter Kosteneffektivitätsstudien ist die im Basisfall angenommene Diagnosesicherheit bzw. der Anteil tatsächlicher Influenzafälle von 46% bei den ansonsten gesunden Erwachsenen entscheidend.

Insgesamt erscheinen die Schlussfolgerungen der Autoren auch unter Berücksichtigung der heutigen Evidenzlage plausibel. Eine direkte Übertragung der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist jedoch aufgrund anderer Kostenstrukturen nicht möglich. Allgemeine Aussagen zur Kosteneffektivität von NI können aber getroffen werden.

5.4.2.2 Nicht berücksichtigte Literatur

Tabelle 33: Von der Bewertung ausgeschlossene Publikationen.

Publikation	Art der Publikation	Grund des Ausschlusses
Aoki FY, Fleming DM, Griffin AD, Lacey LA, Edmundson S: **Impact of zanamivir treatment on productivity, health status and healthcare resource use in patients with influenza. Zanamivir Study Group**.[10]	Medizinische Studie	Titel der Publikation deutet auf ökonomische Betrachtungen hin; aber keine Kosteninformationen im Text.
Armstrong EP, Abarca J: **Pharmacoeconomic model to evaluate new influenza treatments**.[13]	Modell	Nur eine Modellbeschreibung; keine konkreten Berechnungen der Kosteneffektivität.
Barnett D: **Clinical effectiveness and cost effectiveness of zanamivir (Relenza): translating the evidence into clinical practice, a National Institute for Clinical Excellence view**.[19]	Deskriptive Darstellung	Nur eine Beschreibung des NICE-HTA-Verfahrens am Beispiel von Zanamivir.
Blitz SG, Cram P, Chernew ME, Monto AS, Fendrick AM: **Diagnostic testing or empirical neuraminidase inhibitor therapy for patients with influenza-like illness: what a difference a day makes**.[23]	Kosten-Vergleichsanalyse	Entscheidungsmodell mit Kostenvergleichsrechnungen und Ansätzen zur Nutzenberechnung; keine Informationen zur genauen Berechnung der angegebenen Mehrkosten einer antiviralen Therapie.
Cheer, SM; Wagstaff, AJ: **Zanamivir: an update of its use in influenza**.[48]	Übersichtsarbeitsartikel	Nur Beschreibung und Bewertung ökonomischer Studien.
Cooper NJ, Sutton AJ, Abrams KR, Turner D, Wailoo A: **Comprehensive decision analytical modelling in economic evaluation: a Bayesian approach**.[54]	Deskriptive Darstellung	Beschreibung von auf Entscheidungsmodellen basierenden ökonomischen Evaluationen am Beispiel der Neuraminidasehemmer.
Cram P, Blitz SG, Monto A, Fendrick AM: **Influenza. Cost of illness and considerations in the economic evaluation of new and emerging therapies**.[58]	Krankheitskostenstudie	Bezug zu Blitz et al.; aber keine eigene ökonomische Bewertung.
Da Silva PR, Nguyen-Van-Tam JS, Hayward AC: **Logistic issues and potential prescribing costs associated with use of neuraminidase inhibitors for the treatment of influenza in primary care**.[59]	Kostenstudie	Nur eine Studie zu den Folgekosten der NICE-Richtlinie zu Zanamivir.
Lee PY, Matchar DB, Clements DA, Huber J, Peterson ED, et al.: **Economic analysis of influenza vaccination and antiviral treatment for healthy working adults**.[134]	Kosten-Nutzen-Analyse	Schwerpunkt auf Vergleich zur Schutzimpfung; keine Berechnung der Kosteneffektivität.
Mauskopf JA, Cates SC, Griffin AD: **A pharmacoeconomic model for the treatment of influenza**.[142]	Krankheitskostenstudie	Krankheitskosten der Influenza; kein Bezug zu Neuraminidasehemmern.
McClellan K, Perry CM: **Oseltamivir: A review of its use in influenza**.[144]	Übersichtsarbeitsartikel	Ausschließlich medizinische Bewertung.

Fortsetzung Tabelle 33

Monto AS, Fendrick AM: **Developments in influenza prevention and treatment: A managed care perspective**.[151]	Deskriptive Darstellung	Es werden nur neue Behandlungsmöglichkeiten beschrieben.
Muennig PA, Khan K: **Cost-effectiveness of vaccination versus treatment of influenza in healthy adolescents and adults**.[160]	Kosteneffektivitätsstudie; Kosten-Nutzwert-Analyse	Schwerpunkt liegt auf Vergleich zur Schutzimpfung; bezogen auf die gesamte US-Bevölkerung von 1997; gesellschaftliche Perspektive schlecht mit anderen Studien vergleichbar.
Nip CS, Forde J, Ghali N, Arias P: **Cost effectiveness analysis comparing zanamivir, oseltamivir, and standard treatment for prophylaxis of secondary complications in influenza**.[172]	Kosteneffektivitätsstudie	Nur als „Abstract" vorhanden.
O.V.: **An assessment of Oseltamivir for the treatment of suspected influenza.**[175]	Übersicht	Überblick zum HTA-Bericht von Husereau et al. im Auftrag des CCOHTA.
O.V.: **Summaries for patients. Influenza vaccination or antiviral treatment for healthy working adults: an economic analysis.**[1]	Zusammenfassung	Zusammenfassung der ökonomischen Studie von Lee et al. für Patienten.
Pace IP, Talbert RL, Trice SK: **Pharmacoeconomic comparison of novel therapies for the prevention of influenza in high risk populations during flu outbreak using decision tree analysis: neuraminidase inhibitors vs influenza vaccine**.[178]	Kostenvergleichsstudie	Nur als „Abstract" veröffentlicht; keine Berechnung der Kosteneffektivität.
Poulios NS, Song J, Ackermann SP, Armstrong EP, Khan ZM, Perry AS et al.: **Zanamivir vs Oseltamivir: Which drug is more cost-effective?**[186]	Kritischer Beitrag	Kritik an Armstrong et al. und dessen Antwort.
Rychlik R, Heinen-Kammerer T, Rusche H, Piercy J, Scuffham P, Zöllner Y: **Kosteneffektivität der Prophylaxe und Behandlung von Influenza**.[195]	Deskriptive Darstellung einer Studie aus deutscher Sicht	Thematisch ungeeignet, da der Schwerpunkt auf der Impfung liegt; Beschreibung lückenhaft.
Sakamaki, H; Ikeda, S; Ikegami,N: **Pharmacoeconomic evaluation of oseltamivir as prophylaxis against influenza infection**.[196]	Kosteneffektivitätsstudie	Nur englischer „Abstract" vorhanden; Volltext liegt auf japanisch vor.
Sander B, Gyldmark M, Morris J, Bergemann R: **Influenza treatment with oseltamivir: Costs and benefits for the individual as well as for society**.[201]	Kosten-Nutzen-Analyse	Nur als „Abstract" veröffentlicht.
Schmidt AC: **Antiviral therapy for influenza : a clinical and economic comparative review**.[204]	Übersichtsarbeitsartikel	Nur Beschreibung und Bewertung vorhandener Evidenz.
Schwarzinger M, Lacombe K, Carrat F: **Economic evaluations of neuraminidase inhibitors to control influenza**.[206]	Übersichtsarbeitsartikel	Volltext nicht zu beschaffen; keine eigene Evalution.

Fortsetzung Tabelle 33

Szucs T: **The socio-economic burden of influenza**.[221]	Krankheitskostenstudie	Nur Beschreibung der sozioökonomischen Last durch Influenzaerkrankungen; kein Bezug zu Neuraminidasehemmern.
Szucs T, Behrens M, Volmer T: **Costs of influenza in Germany 1996 - a cost-of-illness study**.[222]	Krankheitskostenstudie	Nur Beschreibung der sozioökonomischen Last durch Influenzaerkrankungen.
Watanabe A, Kobayashi M: **Socioeconomic analysis of oseltamivir for influenza patients**.[234]	Kostenvergleichsstudie	Nur englischer „Abstract“ vorhanden; Volltext liegt auf japanisch vor.
Wheeler, JG: **New modalities for preventing and treating influenza**.[236]	Deskriptive Darstellung	Keine eigene Analyse; nur Überblick und Diskussion.

NICE = National Institute for Clinical Excellence. CCOHTA = Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessement.

5.4.3 Diskussion

Ziel dieses HTA-Berichts ist die medizinische und ökonomische Bewertung von NI in der Therapie und PEP der Influenza. Während sich die medizinische Bewertung im Abschnitt „Medizinische Bewertung“ an der Wirksamkeit im Rahmen der gestellten Indikationen orientierte, konzentrierte sich die ökonomische Bewertung auf die Kosteneffektivität. Die Evaluation der 14 berücksichtigten Studien hat gezeigt, dass die Autoren je nach gewählter Studienpopulation, Methodik und Studienort zu sehr heterogenen Ergebnissen kommen. Eine kurze Zusammenfassung der bisherigen Ergebnisse erleichtert die anschließende Diskussion.

Von den insgesamt 14 internationalen, in die Bewertung aufgenommenen Studien untersucht nur die Publikation von Sander et al.[197] die Kosteneffektivität von NI in der PEP der Influenza. Auf diese Studie wird im Rahmen der Diskussion noch ausführlicher eingegangen. Die restlichen 13 Studien untersuchen die Kosteneffektivität der NI in der Therapie. Dabei kommen nur die Analysen von Brady et al.[28] und Husereau et al.[107] zu dem Ergebnis, dass Zanamivir bzw. Oseltamivir generell nicht kosteneffektiv sind. Alle anderen Analysen geben zumindest Bedingungen an, unter denen die jeweils betrachteten Wirkstoffe als kosteneffektiv zu bewerten sind.

Kosten sparend wirken sich NI nur in einigen wenigen Modellierungen unter bestimmten Annahmen aus[143, 188, 227]. Bei der Analyse von Populationen ansonsten gesunder Erwachsener muss für dieses Ergebnis eine gesellschaftliche Perspektive eingenommen werden, indem indirekte Kosten in Form von verlorener Arbeitszeit berücksichtigt werden[227]. Bei den übrigen betrachteten Populationen der Kinder und Hochrisikopatienten muss dagegen eine signifikante Reduzierung der Komplikationen und der damit verbundenen Krankenhauseinweisungen, sowie Todesfälle angenommen werden, damit sich der Einsatz von NI Kosten sparend auswirkt[143, 188].

Aufgrund der später noch ausführlich diskutierten Ergebnisverzerrungen bei der Übertragung der in internationalen Evaluationen ermittelten Kosteneffektivitäten auf den deutschen Versorgungskontext sind die Resultate der im Abschnitt „Berücksichtigte Literatur“ bewerteten Publikation von Scuffham et al.[207] von zentraler Bedeutung für die Beantwortung der ökonomischen Fragestellungen. Diese Kosteneffektivitätsstudie ist die einzige in die Bewertung eingeschlossene Evidenz, die eine separate Analyse für Deutschland beinhaltet. Das Ziel der Studie ist es mit Hilfe eines analytischen Entscheidungsmodells die Kosteneffektivität verschiedener Behandlungs- und Prophylaxestrategien für Influenza bei älteren Menschen zu bewerten. Es werden separate Modellierungen für Deutschland, Frankreich und Großbritannien durchgeführt.

Im Folgenden soll diskutiert werden inwieweit die Ergebnisse dieser Evaluation zur Beantwortung der ökonomischen Fragestellungen beitragen können.

Im Hinblick auf die Kosteneffektivität der NI im Vergleich zu anderen Therapiemaßnahmen kommt die Studie zu dem Ergebnis, dass pro vermiedenem Krankheitstag gegenüber keiner Intervention inkrementelle Kosten von € 371,10 entstehen.

Der von den Autoren durchgeführte Vergleich zur Schutzimpfung ist in diesem Zusammenhang unbedeutend, da er keine Therapiemaßnahme ist. Die überlegende Kosteneffektivität von € 4,80 bestätigt jedoch die der Fragestellung zugrunde liegende Erkenntnis, dass die NI kein Ersatz für die Schutzimpfung sind.

Eine weitere antivirale Therapieoption stellt der in Deutschland ebenfalls zugelassene Ionenkanalblocker Amantadin dar. Im Modell ergibt sich für Amantadin eine inkrementelle Kosteneffektivität von € 328,30. Diese im Vergleich zu den NI höhere Kosteneffektivität gegenüber keiner Intervention resultiert aus dem wesentlich geringeren Behandlungspreis und der fehlenden Modellierung von Nebenwirkungen.

Gerade für die betrachtete Studienpopulation von Patienten im Alter ab 60 Jahren wird die Kosteneffektivität durch diese Methodik überschätzt, da Amantadin vor allem bei älteren Personen in hohem Maß zentralnervöse und gastrointestinale Nebenwirkungen verursacht. Außerdem zeigt sich schon nach kurzer Behandlungsdauer regelmäßig eine hohe Anzahl von resistenten Influenzastämmen. Hinzu kommt das auf Influenza A limitierte Wirkungsspektrum. Aufgrund dieser Nachteile wird Amantadin in der aktuellen Empfehlung der Paul-Ehrlich-Gesellschaft trotz des Preisvorteils nicht als Therapiealternative zu den NI gesehen[241]. Auch in neuerer Fach- bzw. Lehrliteratur werden als Therapiemaßnahmen für Influenza ausschließlich NI und die symptomatische Behandlung aufgeführt[103].

Folglich kann die in diesem Bericht betrachtete Fragestellung ebenfalls weitgehend auf die Entscheidung zwischen NI und rein symptomatischer Therapie eingeschränkt werden.

Die Studie von Scuffham et al.[207] berechnet die inkrementellen Kosten von € 371,10 pro vermiedenem Krankheitstag im Vergleich zu keiner Intervention. Die Kosteneffektivität der symptomatischen Therapie gegenüber keiner Intervention lässt sich auf diese Weise nicht darstellen, da eine Symptombehandlung in der Regel zwar die Lebensqualität verbessert, aber nicht die Erkrankung verkürzt.

In diesem Zusammenhang ist zu berücksichtigen, dass freiverkäufliche Symptomlinderer ohnehin seit der letzten Gesundheitsreform von der Kostenerstattung durch die GKV ausgeschlossen wurden. Nur bei einer Verordnung für die Therapie von Kindern bis zum vollendeten zwölften Lebensjahr und von Jugendlichen bis zum vollendeten 18. Lebensjahr mit Entwicklungsstörungen übernimmt die Krankenkasse die Kosten.

Wie die in der Studie ermittelte Kosteneffektivität zu bewerten ist, hängt einerseits von der Zahlungsbereitschaft für einen vermiedenen Krankheitstag und andererseits von der methodischen Genauigkeit der Modellierung ab. Bei der Bewertung wurden einige methodische Mängel festgestellt. Besonders die indirekte Berücksichtigung der in diesem Abschnitt noch ausführlich diskutierten Diagnoseunsicherheit erschwert eine Beurteilung der praktischen Relevanz des Ergebnisses.

Die Fragestellung, ob der Einsatz von NI in der Therapie der Influenza als kosteneffektiv einzuschätzen ist, lässt sich folglich nicht allein anhand der Analyse von Scuffham et al.[207] beurteilen. Zur Beantwortung der weiteren Fragestellungen kann die Studie noch weitaus weniger beitragen. So werden keine Unterschiede zwischen den Wirkstoffen Oseltamivir und Zanamivir untersucht. Außerdem bezieht sich die Analyse nur auf eine hypothetische Population von 10.000 Senioren im Alter ab 60 Jahren. Aussagen zu der Kosteneffektivität in anderen Populationen können anhand dieser Evidenz nicht getroffen werden. Da sich die Fragestellung dieses HTA-Berichts eindeutig auf die PEP bezieht, sind auch die evaluierten Prophylaxestrategien von geringer Relevanz. Die Ergebnisse bekräftigen jedoch die der Fragestellung zugrunde liegende Annahme, dass eine saisonale Langzeitprophylaxe mit NI nicht kosteneffektiv ist.

Zur weiteren Beantwortung der Forschungsfragen muss folglich auf die Ergebnisse der internationalen Studien zurückgegriffen werden. Gerade die Analyse von Scuffham et al.[207] verdeutlicht jedoch die damit verbundene Übertragungsproblematik.

Die Autoren verwenden in ihrer Modellierung landesspezifische Parameter. Am Beispiel der Arztkonsultationen lassen sich die großen Unterschiede zwischen den Ländern demonstrieren. So konsultieren in Deutschland 33 %, in Frankreich 85 % und in Großbritannien weniger als 15 % der Patienten wegen typischen Influenzasymptomen überhaupt einen Arzt. Innerhalb der für eine antivirale Therapie erforderlichen 48 Stunden nach Symptomeintritt finden in Deutschland 12,5 %, in Frankreich 85 % und in Großbritannien 15,8 % der genannten Konsultationen statt. Auch die Kosten

der Behandlung mit NI schwanken zwischen den analysierten europäischen Ländern nicht unerheblich.

Das Ergebnis der landesspezifischen Modellparameter sind signifikante Unterschiede bezüglich der inkrementellen Kosteneffektivität von NI. Pro vermiedenem Krankheitstag entstehen in England inkrementelle Kosten von € 568,30. In Frankreich dagegen ist die gleiche antivirale Therapie mit nur € 41 wesentlich kosteneffektiver.

Die Schlussfolgerung aus dieser Heterogenität besteht darin, dass die Ergebnisse aus internationalen Studien eine eingeschränkte Aussagekraft für den deutschen Versorgungskontext und damit für diesen HTA-Bericht besitzen. Eine einfache Umrechnung der Kosteneffektivitäten in Euro bei gleichzeitiger Berücksichtigung des in der betreffenden Studie verwendeten Preisjahrs führt zu Ergebnisverzerrungen und Fehlinterpretationen.

Ebenso wenig nützt es die von Scuffham et al.[207] festgestellten Differenzen systematisch zu deuten und die Verhältnisrelationen auf die anderen bewerteten Publikationen zu übertragen. Für dieses Vorgehen sind die eingeschlossenen Modelle hinsichtlich der betrachteten Populationen, Therapiealternativen und Annahmen nicht homogen genug.

Somit können die jeweils angegebenen Werte für die Kosteneffektivität in keiner Weise evidenzbasiert auf den deutschen Kontext übertragen werden. Alle Versuche zusätzlich zu dem Ergebnis von Scuffham et al.[207] Werte für Deutschland anzugeben, wären reine Spekulationen.

Eine aktuelle Studie von Barbieri et al.[15] beschäftigt sich mit der gleichen Problematik. Ein Ziel war es die Übertragbarkeit gesundheitsökonomischer Evaluationen innerhalb Westeuropas zu analysieren. Als Ergebnis konnten ebenfalls starke Unterschiede in der Kosteneffektivität aber keine länderspezifische Systematik festgestellt werden. Folglich können politische Entscheidungsträger anhand ausländischer Studien keine konkreten Aussagen treffen, ob die evaluierte Gesundheitstechnologie in ihrem Land mehr oder weniger kosteneffektiv ist.

Ob die Technologie allerdings überhaupt kosteneffektiv ist, wird innerhalb von Kosten-Nutzwert-Analysen häufig anhand der Zahlungsbereitschaft pro zusätzlichem QALY bewertet. Liegt der ermittelte Wert für die Kosteneffektivität unter einer landestypischen Grenze, so wird die Technologie als kosteneffektiv bezeichnet. Die Untersuchungen von Barbieri et al.[15] belegen, dass bei einer Grenze von US-$ 50.000 pro QALY die geschlussfolgerte Kosteneffektivität in den allermeisten Fällen auch für andere Länder gilt.

Beide Ergebnisse in Kombination bestätigen für diesen HTA-Bericht, dass anhand der ausländischen Studien zwar keine wertmäßige Bestimmung der Kosteneffektivität für den deutschen Kontext möglich ist, wohl aber eine Tendenzaussage aus den einzelnen Schlussfolgerungen. Dieses trifft insbesondere zu, da es sich bei allen ökonomische Evaluationen, bis auf die Publikationen von Armstrong et al.[14] und Smith et al.[214], um nicht auf Deutschland bezogene Kosten-Nutzwert-Analysen handelt.

Zurzeit ist die ökonomische Evaluation im Rahmen des HTA-Berichts von Turner et al.[227] die komplexeste und aufwendigste, entscheidungsanalytische Modellierung zur Bestimmung der Kosteneffektivität von antiviraler Influenzatherapie. Der vom NICE in Auftrag gegebene Bericht eignet sich besonders für die weitere Diskussion, da neben der hohen methodischen Qualität und Transparenz auch alle relevanten Studienpopulationen untersucht werden.

Bis auf die PEP können anhand dieser Bewertung alle ökonomischen Fragestellungen diskutiert werden. Die Ergebnisse des Prophylaxemodells sind für die Themenstellung dieses HTA-Berichts von untergeordneter Rolle, da Turner et al.[227] in ihrem Bericht eine allgemeine antivirale Prophylaxe über einen Einnahmezeitraum von sechs Wochen modellieren. Analog zu Scuffham et al.[207] bestätigt sich jedoch auch hier die Annahme, dass für die allgemeine Prophylaxe nur die Schutzimpfung kosteneffektiv ist.

Die durchschnittlichen Ergebnisse der Basisanalyse deuten auf eine relativ günstige Kosteneffektivität von NI hin. Bei den gesunden Erwachsenen und Kindern ist Oseltamivir kosteneffektiver als Zanamivir. Die Oseltamivirtherapie ist sogar die dominante Strategie, da sie mit größerem inkrementellen Nutzen und geringeren Mehrkosten einhergeht. Die Kosteneffektivitäts-Akzeptanzkurven zeigen, dass Oseltamivir bei einer Zahlungsbereitschaft von £ 30.000 in allen Populationen mit fast 60 %-iger Wahrscheinlichkeit kosteneffektiv ist.

In diesem Zusammenhang muss jedoch beachtet werden, dass die Daten zur medizinischen Effektivität nicht aus Studien stammen, die beide Wirkstoffe direkt vergleichen. Folglich ist jeder Vergleich von Oseltamivir und Zanamivir ausschließlich indirekter Natur.

Wie in allen bewerteten Modellierungen ist die angenommene Diagnosesicherheit bzw. der Anteil tatsächlicher Influenzafälle entscheidend für die Kosteneffektivität der NI. Dieser reicht von konservativen 14 % in der Bewertung von Brady et al.[28] bis zu vergleichsweise optimistischen 70 % in der Publikation von Mauskopf et al.[143] Die Ergebnisse und Schlussfolgerungen von Turner et al.[227] beruhen auf einem Anteil influenzapositiver Patienten von 46 %.

In Deutschland kann das seit Oktober 2002 öffentlich zugängliche Influenza-Frühwarnsystem RealFlu die symptombasierte Diagnose der behandelnden Ärzte verbessern. Es liefert tagesaktuelle und regionalisierte Informationen über die Influenzasituation. Bei Vorliegen entsprechender klinischer Symptome kann allein durch diese Information die Diagnosesicherheit von ca. 30 % auf 80 % und mehr erhöht werden[130]. Solange sich der praktische Einsatz von NI an typischer Symptomatik und regionaler Influenzaaktivität orientiert, scheint die Kosteneffektivität auch im deutschen Gesundheitssystem gegeben zu sein.

Starke Auswirkungen auf die Kosteneffektivität der NI hat auch die mögliche Verringerung der Komplikations- und Todesfallrate durch die frühzeitige antivirale Therapie. Beispielsweise verbessert sich die Kosteneffektivität der NI signifikant, wenn die Basisanalyse von Turner et al.[227] um den Einfluss auf Krankenhauseinweisungen und Todesfälle erweitert wird. Die Autoren extrapolieren die Evidenz eines geringeren Antibiotikaverbrauchs, um die entsprechenden Modellparameter zu erhalten.

Diese Methodik verwenden auch Rothberg et al.[193, 194] in ihren Studien. Dennoch ist der Zusammenhang von Antibiotikaverbrauch und Komplikationen medizinisch höchst umstritten. Scuffham et al.[207] beispielsweise berücksichtigen bei ihren Berechnungen zwar eine in medizinischen Studien belegte Reduktion des Antibiotikaverbrauchs, bestätigen aber gleichzeitig, dass es keine Evidenz für eine Verringerung der Komplikationen durch frühzeitige antivirale Therapie gibt. Die medizinische Diskussion in Abschnitt „Diskussion“ beschäftigt eingehend mit den Gründen für die bisher fehlende Evidenz.

Gerade bei Senioren und Hochrisikopatienten zeigen die Studien von Rothberg et al.[193] und Mauskopf et al.[143] eine starke Abhängigkeit der Kosteneffektivität von dieser Variable. Rothberg et al.[193] gehen davon aus, dass keine Kosteneffektivität mehr besteht, wenn NI keinen Einfluss auf die Krankenhauseinweisung haben.

Ein anderer strittiger Punkt betrifft die Modellierung von Verhaltensänderungen bei den Patienten nach Bekanntwerden der neuen Therapiemöglichkeiten. Die Publikation von Scuffham et al.[207] ist die einzige bewertete Analyse, die bereits im Basismodell diesen Einfluss anhand zusätzlicher Arztbesuche berücksichtigt. In Deutschland kommt es nach Einführung der antiviralen Therapie annahmegemäß zu einem Anstieg der Arztkonsultationen um das 1,5-fache. Dagegen verzichten beispielsweise Griffin et al.[84] bewusst auf derartige Annahmen, da ihrer Meinung nach treffende Angaben erst retrospektiv möglich sind. Außerdem bleiben Scuffham et al.[207] eine Erklärung schuldig, warum sich das Verhalten nicht auch bezüglich des rechtzeitigen Arztbesuchs ändern sollte.

Die genannten strittigen Studienparameter beeinflussen in den meisten bewerteten Studien ausschließlich die Höhe der Kosteneffektivität. Die jeweiligen Sensitivitätsanalysen zeigen, dass die Schlussfolgerungen, ob die bewerteten NI kosteneffektiv sind, recht stabil sind. In Verbindung mit den oben erläuterten Untersuchungen von Barbieri et al.[15] zur Übertragbarkeit internationaler Studien lässt sich aus der Gesamtzahl der eingeschlossenen Publikationen für den deutschen Versorgungskontext eine deutliche Tendenz zur Kosteneffektivität der NI in der Therapie der Influenza erkennen. Detaillierte Aussagen zur Höhe der Kosteneffektivität sind erst möglich, wenn in Anlehnung an Turner et al.[227] eine umfassende ökonomische Evaluation speziell für Deutschland durchgeführt worden ist.

Die Frage nach wirkstoffbezogenen Unterschieden in der Kosteneffektivität von NI lässt sich anhand der bewerteten Studien nicht eindeutig beantworten. Dies liegt vor allem daran, dass es bisher keine klinischen Studien gibt, die Oseltamivir und Zanamivir direkt vergleichen. Es gibt jedoch Anzeichen für populationsabhängige Einflussfaktoren auf die Kosteneffektivität der einzelnen Wirkstoffe.

Bereits in der medizinischen Bewertung wurden bezüglich der Applikationsart von Zanamivir die Bedenken, dass gerade bei Senioren und Kindern Schwierigkeiten beim Gebrauch des Diskhalers zu

einer ungenügenden Applikation des Wirkstoffs führen können, angesprochen. Folglich wird beispielsweise in der ökonomischen Evaluation von Rothberg et al.[193] davon ausgegangen, dass 50 % der älteren Influenzapatienten Schwierigkeiten bei der Anwendung von Zanamivir haben. Dies beeinflusst das Modellergebnis dahingehend, dass Oseltamivir bei älteren Patienten kosteneffektiver als Zanamivir ist.

Auf die allgemeinen Unterschiede bezüglich der Kosteneffektivität von NI bei gezielter Analyse verschiedenen Studienpopulationen wurde im Verlauf der Diskussion bereits mehrfach eingegangen. Zur gezielten Beantwortung der ökonomischen Fragestellung soll an dieser Stelle noch auf einige Ergebnisse eingegangen werden.

Im Bericht von Turner et al.[227] wurde weiterer Forschungsbedarf zur Kosteneffektivität der antiviralen Therapie bei Kindern festgestellt und eine Unterteilung der Population in risikoabhängige Altersgruppen vorgeschlagen. Diese Lücke wird durch die in Abschnitt „Berücksichtigte Literatur“ bewertete Publikation von Reisinger et al.[188] geschlossen.

Es handelt sich um die bisher einzige ökonomische Evaluation von Oseltamivir in der Influenzatherapie bei Kindern im Alter von ein bis zwölf Jahren. Eine Untergruppenanalyse für Kinder im Alter zwischen einem und fünf Jahren wird zusätzlich durchgeführt, da gerade bei jüngeren Kindern häufiger Komplikationen wie eine Mittelohrentzündung auftreten.

Die Bewertung ist auf den Wirkstoff Oseltamivir beschränkt, da bis jetzt nur dieser für Patienten unter zwölf Jahren zugelassen ist. Die Modellierung zeigt eine eindeutige Kosteneffektivität für alle realistischen Annahmen. In der Subgruppe der Kinder im Alter zwischen einem und fünf Jahren wirkt sich die Therapie teilweise sogar Kosten sparend aus.

Bei ansonsten gesunden, arbeitenden Erwachsenen sind NI aus gesellschaftlicher Perspektive immer kosteneffektiv und teilweise sogar Kosten sparend[194, 227]. Aus Sicht des Kostenträgers hängt die Kosteneffektivität stark von der Diagnosesicherheit und dem gewissenhaften Verordnungsverhalten der Ärzte ab.

Die Kosteneffektivität bei Senioren und Hochrisikopatienten kann aufgrund der unvollständigen Evidenz zur Vermeidung von Krankenhauseinweisungen und Todesfällen nur durch Annahmen begründet werden. Erste medizinische Studienergebnisse weisen jedoch in diese Richtung und es ist von einer weiteren Bestätigung durch klinische Studien auszugehen.

Die letzte Fragestellung in Bezug auf die Kosteneffektivität der NI in der PEP lässt sich anhand der vorhandenen Evidenz schwer beurteilen. Für Deutschland existieren bislang keine ökonomischen Modellierungen.

Die bewertete Studie von Sander et al.[200] analysiert die Kosteneffektivität von Oseltamivir für die PEP innerhalb von Familien aus der Perspektive des Kostenträgers in Großbritannien.

Bei einem angenommenen Benchmark von £ 30.000 pro gewonnenem QALY ist die PEP im Basisfall mit 50 %-iger Wahrscheinlichkeit kosteneffektiv. Ein wichtiger Modellparameter ist die Infektionsrate nach Exposition, die im Basisfall mit 8 % konservativ eingeschätzt wird.

Die Ergebnisse des Modells von Sander et al.[200] reichen nicht aus, um eine Empfehlung zur Erstattung der PEP mit Oseltamivir innerhalb der GKV geben zu können. Es gibt aber Anhaltspunkte für eine mögliche Kosteneffektivität.

5.5 Zusammenfassende Diskussion aller Ergebnisse

Unter Verwendung vorhandener Evidenz wurde in diesem HTA-Bericht zum einen die medizinische Effektivität und zum anderen die ökonomische Effizienz von NI in der Behandlung und PEP der Infektion mit Influenza A und B analysiert.

Die bewerteten medizinischen Studien zeigten gegenüber Placebo übereinstimmend einen Nutzen von Zanamivir 10 mg bzw. Oseltamivir 75 mg zweimal täglich, wenn die Studienmedikation innerhalb von 48 Stunden nach Symptombeginn eingenommen wurde. In der ansonsten gesunden erwachsenen Population wurde in Metaanalysen eine statistisch signifikante Reduktion der Krankheitsdauer um ca. einen Tag gegenüber Placebo berechnet. Für andere Subgruppen (wie z.B. bei Risikopatienten für komplizierte Influenzaverläufe), nicht jedoch bei Kindern unter zwölf Jahren, war die Reduktion der Symptome zum Teil noch stärker ausgeprägt.

Der Anteil schwerer Infektionsverläufe, die zu Hospitalisierungen bzw. Todesfällen führten, war in den kontrollierten Studien jedoch nur sehr gering. Tendenzen für einen möglichen Benefit von NI mit Bezug auf die Hospitalisierungsrate wurden jedoch in einigen gepoolten Analysen gezeigt. Vorteile ergaben sich auch im Hinblick auf das Auftreten bakterieller Superinfektionen der Influenza bzw. den Verbrauch von Antibiotika in der Gruppe der mit NI behandelten Patienten.

Die Aussagekraft der kontrollierten Studien ist jedoch beschränkt, da alle Patienten innerhalb einer begrenzten Zeitperiode (meist innerhalb von 36 bis 48 Stunden nach Symptombeginn) eingeschlossen wurden. In der Routinepraxis ist davon auszugehen, dass eine verlässliche Influenzadiagnose innerhalb dieses Zeitfensters nicht immer sichergestellt werden kann.

Außerdem gelang es den bisher durchgeführten klinischen Studien aufgrund der Auswahl überwiegend junger und ansonsten gesunder Studienteilnehmer nicht, einen eindeutigen Vorteil der NI bei der Verhütung seltener, aber schwerer Influenzakomplikationen zu belegen. Auch in retrospektiven Datenbankanalysen großer Versicherungskohorten im Rahmen der Surveillance nach dem Marktzugang, die eine größere statistische Aussagekraft besitzen, waren Influenzakomplikationen seltene Ereignisse, und Vergleiche von Patienten mit und ohne Zanamivirtherapie zeigten ebenfalls keinen eindeutigen Hinweis der Effektivität von NI auf schwerwiegende Infektionsverläufe. Eine große Datenbankstudie an Versicherten der zweitgrößten US-Managed-Care-Organisation demonstrierte eine geringe und statistisch nicht signifikante Wirkung von Zanamivir auf die Senkung der Hospitalisierungsrate, während auf die Inzidenz ambulanter Komplikationen kein protektiver Effekt beobachtet werden konnte.

Die Inhalation von Zanamivir kann nach bisherigen Erfahrungen als sicher bewertet werden. Nach den Ergebnissen einer doppeltblinden randomisierten placebokontrollierten Studie haben auch Asthmatiker kein erhöhtes Risiko, aufgrund der Medikamenteninhalation einen Asthmaanfall oder eine Verschlechterung der Lungenfunktion zu erleiden

Hinweise für einen möglichen Publikationsbias ergeben sich aus der Mitteilung des BMGS vom 24. März 2003, die auf negative Ergebnisse von zwei unveröffentlichten Studien zur Therapie der Influenza mit Oseltamivir bei Patienten mit chronischen kardialen und respiratorischen Erkrankungen sowie bei Kindern mit Asthma verweist.

Die bewerteten Studien zur PEP in Haushalten mit einem Influenza-Erkrankungsfall zeigten übereinstimmend einen prophylaktischen Effekt bei Inhalation von Zanamivir (10 mg täglich) oder Einnahme von Oseltamivir (75 mg täglich), wenn die Chemoprophylaxe innerhalb von 48 Stunden nach Kontakt mit einer erkrankten Person erfolgt ist. Die Einnahme wird auch hier aufgrund der geringen Nebenwirkungen als sicher bewertet.

Eine Influenzachemoprophylaxe wird vor allem dann ihren Hauptnutzen entwickeln, wenn keine Vakzine zur Verfügung stehen. Eine Anwendung erscheint außerdem sinnvoll bei geimpften Personen, bei denen noch keine Immunantwort auf die Impfung erfolgt ist, bei Patienten, die eine Impfunverträglichkeit aufweisen oder für Personen, die kurzfristig einem hohen Infektionsrisiko ausgesetzt sind, wie z.B. Pflegepersonal in Krankenhäusern und Altenheimen nach Auftreten eines Influenzaindexfalls.

Die Resultate der medizinischen Diskussion korrelieren mit der ökonomischen Bewertung der NI. Die medizinische Effektivität in Bezug auf eine Verkürzung der Krankheitsdauer konnte unter Studienbedingung umfassend belegt werden. Bei der Übertragung der Ergebnisse in die alltägliche Versorgungspraxis bestehen jedoch große Unsicherheiten.

Die bewerteten ökonomischen Evaluationen bemühen sich weitgehend, genau diese Versorgungspraxis zu modellieren. So hat die Diskussion gezeigt, dass bei der Bewertung der Kosteneffektivität die in medizinischen Studien häufig unterschätzte bzw. vernachlässigte Diagnoseunsicherheit eine entscheidende Rolle spielt. Gleiches gilt für die rechtzeitige Behandlung innerhalb von 48 Stunden nach Symptomeintritt.

Bei der Population der Senioren und Hochrisikopatienten hängt die Kosteneffektivität der NI besonders stark von einer Verringerung der Komplikationen und damit verbundener Krankenhausaufenthalte und Todesfälle ab. Auch bezüglich dieses Punkts hat die medizinische Bewertung eine mangelnde Evidenzlage gezeigt.

Die Konsequenz aus diesen unsicheren Parametern ist, dass die Autoren der ökonomischen Studien teilweise sehr heterogene Annahmen treffen, die zwar begründbar, aber nicht mit gesicherter Evidenz belegbar sind. Dadurch werden die Publikationen untereinander schwer vergleichbar.

Zusätzlich zu dieser mit der medizinischen Bewertung korrelierenden Problematik kommt es innerhalb der ökonomischen Evaluation zu Schwierigkeiten bei der Übertragung der Ergebnisse internationaler Studien auf das deutsche Gesundheitssystem. Während die medizinische Effektivität größtenteils generalisiert werden kann, werden in den ökonomischen Modellierungen viele landestypische Parameter verwendet. In einer bewerteten Studie kam es zu signifikanten Unterschieden bezüglich der Kosteneffektivität von NI in drei europäischen Ländern.

Somit können die in ausländischen Studien angegebenen Werte für die Kosteneffektivität nicht evidenzbasiert auf den deutschen Kontext übertragen werden. Alle Versuche zusätzlich zu der deutschen Evidenz Wertangaben zu machen, wären reine Spekulationen. Allerdings lassen sich anhand der Schlussfolgerungen aus internationalen Evaluationen tendenzielle Aussagen machen, ob NI unter Kosten-Nutzwert-Betrachtungen überhaupt kosteneffektiv sind.

Bei ansonsten gesunden arbeitenden Erwachsenen sind NI aus gesellschaftlicher Perspektive immer kosteneffektiv und teilweise sogar Kosten sparend. Aus Sicht des Kostenträgers hängt die Kosteneffektivität stark von der Diagnosesicherheit und dem gewissenhaften Verordnungsverhalten der Ärzte ab.

Bei Kindern zeigen die Studien eine eindeutige Kosteneffektivität der NI für alle realistischen Annahmen. In der Subgruppe der Kinder im Alter zwischen einem und fünf Jahren wirkt sich die Therapie in einer Modellierung sogar Kosten sparend aus.

Die Kosteneffektivität bei Senioren und Hochrisikopatienten kann aufgrund der unvollständigen Evidenz zur Vermeidung von Krankenhauseinweisungen und Todesfällen nur durch Annahmen begründet werden. Erste medizinische Studienergebnisse weisen jedoch in diese Richtung und es ist von einer weiteren Bestätigung durch klinische Studien auszugehen.

In klinischen Studien konnte die Effektivität der NI in der PEP bestätigt werden. Die Kosteneffektivität lässt sich anhand der vorhandenen Evidenz jedoch schwer beurteilen, da für Deutschland bislang keine ökonomischen Modellierungen existieren und auch international nur eine in der Veröffentlichung befindliche Studie identifiziert werden konnte.

Zukünftige Forschungsschwerpunkte sollten sich aus medizinischer und ökonomischer Sicht auf ein prospektives Monitoring schwerer Influenzakomplikationen und resistenter Virenstämme in Abhängigkeit vom Impfstatus der Patienten oder der Einnahme zusätzlicher Medikamente konzentrieren. Weitere klinische Studien sollten zudem die Wirksamkeit aller zugelassenen Chemotherapeutika im direkten Vergleich evaluieren. Von besonderer Bedeutung ist jedoch die Untersuchung der Validität einer Influenzadiagnose in der Routinepraxis, da die Effektivität und die ökonomische Effizienz der antiviralen Therapie entscheidend von einer rechtzeitigen und präzisen Diagnosestellung abhängen. Für eine detaillierte Bewertung der Kosteneffektivität in der Behandlung und PEP der Influenza sind weitere gesundheitsökonomische Evaluationen, die den deutschen Versorgungskontext explizit berücksichtigen, dringend erforderlich.

5.6 Schlussfolgerung

Für die Forschungsfrage nach der Effektivität von NI bei der Therapie der Influenza lässt sich anhand der vorliegenden Evidenz schlussfolgern, dass NI als neuartige Medikamentenklasse eine Alternative zu den M2-Inhibitoren sind. NI zeigen eine vergleichbar hohe Effektivität bei der Reduktion der Krankheitsdauer im Rahmen einer Infektion mit Influenza A, besitzen darüber hinaus ein erweitertes Wirkungsspektrum auch gegenüber Influenza B und zeigen – im Gegensatz zu den oft zum Therapieabbruch führenden UW von Amantadin – ein vergleichbar günstiges Nebenwirkungsprofil mit leichten und transienten gastrointestinalen Nebenwirkungen nach Einnahme von Oseltamivir.

Die Frage nach der klinischen Relevanz von NI lässt sich dagegen nur schwer beurteilen. Die gepoolten Auswertungen der publizierten kontrollierten Studien belegen einen moderaten Therapiebenefit der NI für die Dauer subjektiv eingeschätzter Symptome von ca. einem Tag in einer überwiegend jungen und ansonsten gesunden Population von Patienten. Dieser Effekt - ein Tag weniger Fieber, Kopfschmerzen oder Krankheitsgefühl – ist vernachlässigbar und rechtfertigt eine allgemeine Verschreibung von NI nicht. Dieses gilt vor allem vor dem Hintergrund, dass eine schnelle

und zuverlässige Influenzadiagnose, die eine Vorraussetzung für die Effektivität der NI ist, in der Praxis nicht immer möglich sein dürfte und darüber hinaus verschiedene und effektive antipyretische periphere Analgetika seit vielen Jahren zugelassen sind.

Nach der vorliegenden Evidenz können NI als ein geeignetes Adjunkt zur jährlichen Vakzinierung von Patienten mit einem erhöhten Risiko für Influenzakomplikationen verstanden werden. Bei erfolgloser Primärprophylaxe durch eine Influenzaschutzimpfung ist individuell zu entscheiden, ob Oseltamivir oder Zanamivir zur Therapie der Influenzainfektion verschrieben werden sollen. Eine generelle Anwendung von NI in der Therapie oder PEP von jungen und ansonsten gesunden Patienten kann aus medizinischer Sicht nicht empfohlen werden.

Nahezu alle bewerteten ökonomischen Studien kommen zu einem positiven Ergebnis hinsichtlich der Kosteneffektivität von NI in allen betrachteten Populationen. Unter Berücksichtigung der in der Diskussion deutlich gewordenen Einschränkungen ist mit einem vergleichbaren Ergebnis für den deutschen Versorgungskontext zu rechnen. Umfassende Modellierungen speziell für Deutschland müssen diese These jedoch erst noch belegen.

Dennoch scheint die Schlussfolgerung gerechtfertigt, dass die ökonomische Effizienz der NI zumindest in der Therapie gegeben ist. In Anknüpfung an die medizinische Schlussfolgerung sollte zunächst individuell entschieden werden, ob die Verordnung von NI in der betreffenden Situation eine effektive Therapiemaßnahme ist. Solange vom behandelnden Arzt eine geringe Diagnoseunsicherheit dokumentierbar ist, spricht im Falle einer positiven Entscheidung aus ökonomischer Sicht nichts gegen den Einsatz von NI innerhalb der GKV.

Ein Abweichen von dieser Empfehlung kommt nur für die Population der gesunden Erwachsenen in Betracht. Hier scheint eine antivirale Therapie der Influenza aus medizinischer Sicht nicht gerechtfertigt. Die ökonomische Bewertung zeigt jedoch, dass bei hoher Diagnosesicht auch für diese Population die Kosteneffektivität gegeben ist. Bei Einnahme der gesellschaftlichen Perspektive kommt es teilweise sogar zu Kostenersparnissen. Um eine eindeutige Empfehlung abgeben zu können, sind weitere Untersuchungen speziell für Deutschland erforderlich.

Gleiches gilt für die PEP der Influenza mit NI. Hier ist die ökonomische Bewertung insgesamt nicht möglich, da auch international differenzierte Studien fehlen. Die Ergebnisse einer aus Sicht des NHS durchgeführten Modellierung reichen für eine Empfehlung zur Erstattung der NI in der PEP innerhalb der GKV nicht aus. Es gibt aber erste Anhaltspunkte für eine mögliche Kosteneffektivität.

Insgesamt hat sich gezeigt, dass zur Beantwortung aller aufgeworfenen medizinischen und ökonomischen Fragestellungen und zur anschließenden Ableitung konkreter Empfehlungen weiterer Forschungsbedarf besteht.

6 Anhang

6.1 Abkürzungsverzeichnis

ACIP = Advisory Committee on Immunization Practices
AGI = Arbeitsgemeinschaft Influenza
AMR = Arzneimittelrichtlinien
AUC = Area under curve
AZ72 = Cab-Health
BA93 = Biosis-Previews
BMGS = Bundesministerium für Gesundheit und Soziale Sicherung
CA66 = CATLINE
CB85 = AMED
CCOHTA = Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment
CCTR93 = Cochrane Library Central
CDAR94 = NHS-CRD-DARE
CDC = Center for Disease Control
COPD = Chronic obstructive lung disease; dt.: chronisch-obstruktive Lungenkrankheit
CV72 = CAB abstracts
DDD = Definierte Tagesdosis
DGK = Deutsches Grünes Kreuz
EA08 = EMBASE Alert
EB94 = Elsevier Biobase
EISS = European Influenza Surveillance System
EKG = Elektrodardiogramm
ED93 = Ethmed
EM90 = EMBASE
EU = Europäische Gemeinschaft
FEV1 = Forciertes exspiratorisches Volumen in einer Sekunde
GBS = Guillain-Barré-Syndrom
GE79 = Gerolit
GKV = Gesetzliche Krankenversicherung
HA = Hämagglutinin
HMO = Health Maintenance Organisation
HN69 = Heclinet
HUI-3 = Health-Utilities-Index-Mark-3
HWZ = Halbwertszeit
IA70 = IPA
INAHTA = International Network of Health Technology Assessment
IPP = Influenzapositive Population
IS90 = SciSearch
ITT = Intention-To-Treat
KI = Konfidenzintervall
ME0A = MEDLINE Alert
ME90 = MEDLINE
MIST = Management of Influenza in the Southern Hemisphere Trials

NA	= Neuraminidase
NHS	= National Health Service
NI	= Neuraminidasehemmer
NICE	= National Institute for Clinical Excellence
NIRC	= Nationale Influenza-Referenzzentren
NPV	= Negativ prädiktiver Wert
ORS	= Okulorespiratorisches Syndrom
OR	= Odds Ratio
PCR	= Polymerase-Chain-Reaction; dt.: Plymerase-Kettenreaktion
PEF	= Peak Expiratory Flow
PEP	= Postexpositionsprophylaxe
p.o.	= Per os
PPV	= Positiv prädiktiver Wert
QALD	= Qualitätskorrigierter Lebenstag
QALY	= Qualitätskorrigiertes Lebensjahr
RCT	= Randomisierte kontrollierte Studien
RKI	= Robert Koch-Institut
RNA	= Ribonucleinsäure
RR	= Relatives Risiko
SM78	= Somed
STIKO	= Ständige Impfkommission (am Robert Koch-Institut)
UW	= Unerwünschte Arzneimittelwirkungen
VAS	= Visuelle Analogskala
ZNS	= Zentrale Nervensystem

6.2 Tabellenverzeichnis

6.3 Abbildungsverzeichnis

6.4 Suchstrategie

Die Suchstrategie wurde von den Auftragnehmern erstellt und an das DIMDI übermittelt. Die Trefferzahlen beziehen sich auf den Tag der Recherche-Durchführung (6. September 2004). Alle genutzten Suchvariablen entstammen dem DIMDI-Datenbanken-Benutzerhandbuch.

Such-schritt	Treffer	Suchbefehl
1	-	C=CDAR94; CDSR93; CCTR93; ME0A; ME90; CA66; SM78; CB85; BA93; EM90; EA08; IS90; EB94; IA70; AZ72; CV72; GE79; HN69; ED93
2	21501	CT=INFLUENZA
3	6535	CT=INFLUENZA A VIRUS
4	5163	CT=INFLUENZA A VIRUS, HUMAN
5	2759	CT=INFLUENZA B VIRUS
6	125430	FT=INFLUENZA?
7	125430	2 TO 6
8	201537	CT D PROPHYLAXIS
9	9130	CT=PROPHYLAXE
10	6711	CT=PREVENTION AND CONTROL
11	158903	CT D VACCINES
12	794	CT=VACCINIA
13	49706	CT=VACCINES
14	794	CT D VACCINIA
15	1454592	CT DOWN THERAPY
16	1046600	CTG D THERAPIE
17	253	CT=ANTAGONISTS AND INHIBITORS
18	24798	CT=IMMUNIZATION, SECONDARY
19	27	CT=BOOSTER
20	2	CT=BOOSTER EFFECT
21	2073	CT=BOOSTER IMMUNIZATION?
22	42	CT=BOOSTER VACCINATION
23	10	CT=SHOT
24	894311	PROPHYLAXIS OR PROPHYLAXE OR (PREVENTION AND CONTROL) OR VACCINES OR VACCINIA
25	5323797	THERAPY OR THERAPIE OR (ANTAGONISTS AND INHIBITORS) OR IMMUNIZATION, SECONDARY
26	47428	BOOSTER OR BOOSTER EFFE#T? OR BOOSTER IMMUNIZATION? OR BOOSTER VACCINATION OR SHOT? OR HEMMSTOFF?
27	6993453	8 TO 26
28	6913	CT=NEURAMINIDASE
29	2953	CTG=NEURAMINIDASE
30	2348	FT=ZANAMIVIR
31	1166	CT=ZANAMIVIR
32	704	CT=OSELTAMIVIR
33	1603	FT=OSELTAMIVIR
34	1603	FT=OSEL#TAMIVIR
35	3024	CT=ACETAMIDES
36	3749	FT=ACETAMIDES
37	13464	28 TO 36
38	8646	(CT D TECHNOLOGY ASSESSMENT, BIOMEDICAL OR CT D BIOMEDICAL TECHNOLOGY ASSESSMENT)
39	6217	(HEALTH CARE TECHNOLOGY ASSESS? OR HEALTH TECHNOLOGY ASSESS? OR HEALTH CARE TECHNOLOGY EVALUAT? OR HEALTH TECHNOLOGY EVALUAT? OR BIOMEDICAL TECHNOLOGY ASSESS? OR HTA OR MEDICAL TECHNOLOGY ASSESS?)
40	106142	RCT
41	64364	CCT
42	143635	CT=RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL?
43	15270	CONTROLLED CLINICAL TRIALS
44	34433	CTG DOWN KONTROLLIERTE KLINISCHE STUDIEN
45	14	KONTROLLIERT? ? KLINISCHE? ? VERSUCH?.
46	32257	RANDOMISIERT? ? KONTROLLIERT? ? STUDIE?.

47	25255	CTG=RANDOMISIERUNG
48	730709	(RANDOMI#ED ? AND (TIRAL? OR STUD?).)
49	33833	(RANDOMISIERT? ? AND (VERSUCH? OR STUDIE?).)
50	2711908	(CONTROLLED ? AND (TRIAL? OR STUD?).)
51	36759	(KONTROLLIERT? ? AND (STUDIE? OR VERSUCH?).)
52	3056367	38 TO 51
53	117126	(CT D REVIEW LITERATURE OR DT=REVIEW LITERATURE OR DT=REVIEW, ACADEMIC OR CT=SYSTEMATIC REVIEW OR CTG=ÜBERSICHTSLITERATUR)
54	337032	(SYSTEMATI? REVIEW? OR SYSTEMATI? LITERATUR? REVIEW? OR REVIEW/TI OR UEBERSICHTSARBEIT?)
55	442139	53 OR 54
56	34404	(CT=META ANALYSIS OR CT=META-ANALYSIS OR DT=META-ANALYSIS OR CTG=METAANALYSE)
57	77285	(METAANALY? OR META ANALY? OR META-ANALYSIS)
58	77285	56 OR 57
59	3501281	52 OR 55 OR 58
60	1158185	(ECONOM? OR OEKONOMI? OR ÖKONOMI?)
61	351893	CT DOWN ECONOMICS
62	272363	CTG DOWN ÖKONOMIE
63	280677	((COST? OR KOSTEN?) AND ANALYS?.)
64	502571	CT DOWN COST?
65	111219	CTG DOWN KOSTEN?
66	91	(COST#CONTROL OR KOSTEN#KONTROLLE?)
67	23556	COST CONTROL
68	104603	CT DOWN COST#ANALYS?
69	177194	CT DOWN EFFICIENCY?
70	537573	CT DOWN EFFECTIVENESS?
71	470952	EFFECTIVENESS?
72	662925	EFFICIENC?
73	17049	ECONOMIC EVALUATION?
74	139377	((COST? OR KOSTEN?) AND EFFE#T? AND ANALYS?.)
75	26469	((COST? OR KOSTEN?) AND (EFFICIEN? OR WIRKSAM?) AND ANALYS?.)
76	94693	(COST? ? BENEFIT?.)
77	31772	(KOSTEN? ? NUTZEN? ? ANALYS?.)
78	2516	(COST? UTILIT? AND (STUD? OR TRIAL?).)
79	2971789	60 TO 78
80	197348	(CT D ETHICS OR CT D MORALS OR CT=MORALITY OR CT=SOCIAL JUSTICE OR CT=JUSTICE OR CT=HEALTH SERVICES ACCESSIBILITY OR CT=HEALTH CARE ACCESS OR CT=FREEDOM OR CT=ALTRUISM OR CT D INFORMED CONSENT OR CT=HUMAN RIGHTS)
81	277735	(ETHIC? OR BIOETHIC? OR MORAL? OR JUSTICE OR AUTONOMY OR BENEFICENC? OR ETHIK? OR ETHISCH?)
82	360499	80 OR 81
83	7907	CT=JUSTICE
84	48499	CT=LAW
85	71730	CT=LEGISLATION
86	10	CT=LEGAL
87	573335	JUSTICE? OR LAW? OR LEGISLATION? OR LEGAL?
88	215048	RECHT? OR JUR?
89	657029	83 TO 88
90	2542	7 AND 27 AND 37
91	735	90 AND 59
92	596	90 AND 79
93	643	91 AND PY>=1999
94	618	93 AND LA=(ENGLISH OR GERMAN)
95	366	check duplicates: unique in s=94
96	564	92 AND PY>=1999

97	526	96 AND LA=(ENGLISH OR GERMAN)
98	395	check duplicates: unique in s=97
109	27	90 AND 82
110	27	109 AND LA=(ENGLISH OR GERMAN)
111	27	110 AND PY>=1999
112	25	check duplicates: unique in s=111
113	14	90 AND 89
114	14	113 AND LA=(ENGLISH OR GERMAN)
115	13	114 AND PY>=1999
116	13	check duplicates: unique in s=115

6.5 Medizinische Literaturauswahl

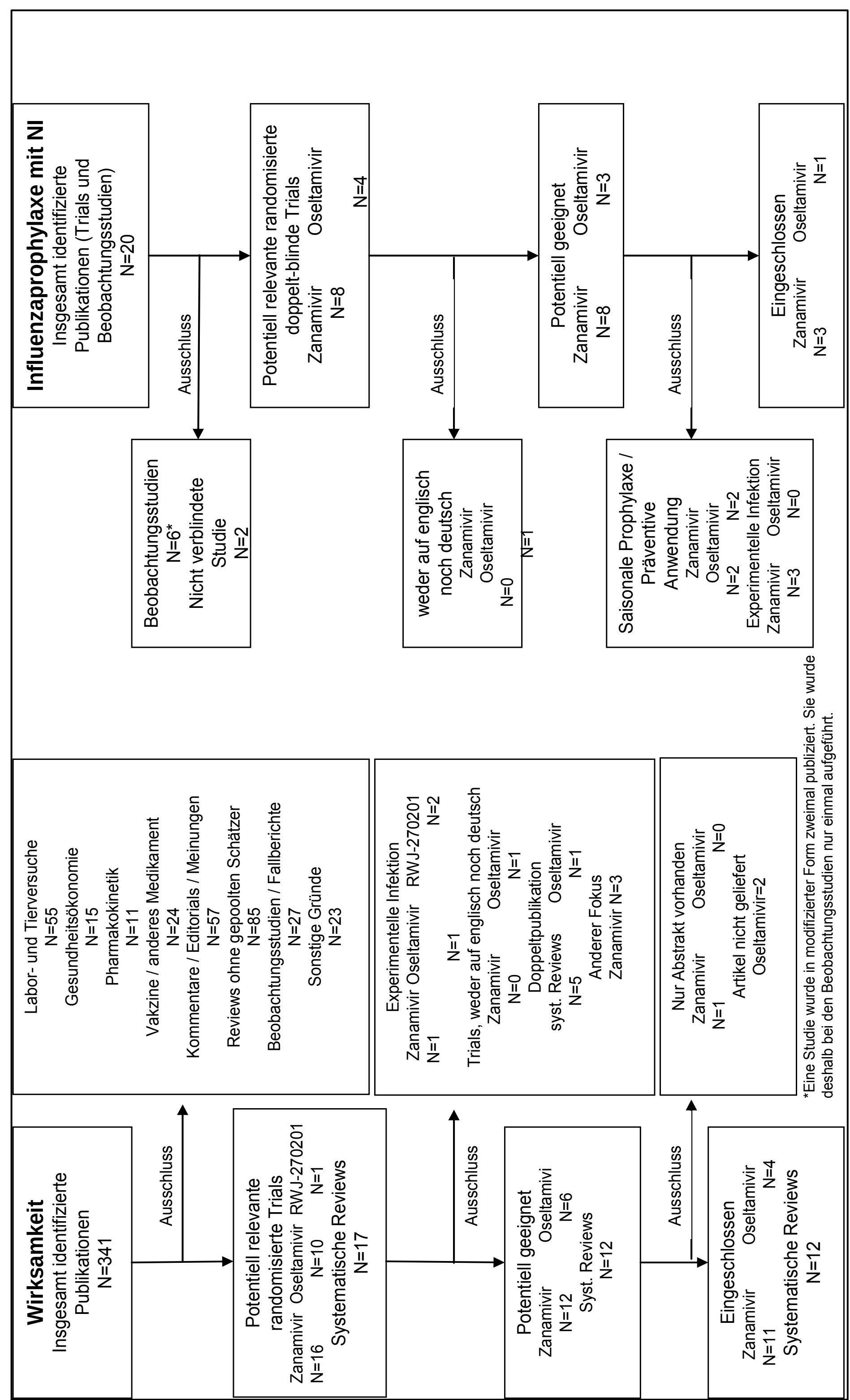


Abbildung 7: Medizinisches Literaturauswahlverfahren

6.6 Ausgeschlossene medizinische Literatur

Tabelle 34: Ausgeschlossene RCT und ausgeschlossene systematische Übersichtsarbeiten mit Ausschlussgründen.

Autor (Jahr)	Titel	Ausschlussgrund
Aoki et al. (2000)	Impact of Zanamivir Treatment on Productivity, Health Status and Healthcare Resource Use in Patients with Influenza.	Eher ökonomischer Fokus (Outcomes Abwesenheit von der Arbeit, Inanspruchnahme medizinischer Leistungen, Lebensqualität).
Belshe et al. (2001)	Effectiveness of Oral Oseltamivir in Preventing Spread of Influenza-Like Illness in households With Proven Influenza.	Nur als Zusammenfassung publiziert, keine Verblindung. Vorabergebnisse zu Hayden et al. (2004).
Calfee et al. (1999)	Safety and Efficacy of Intravenous Zanamivir in Preventing Experimental Human Influenza A Virus Infection.	Experimentelle Infektion, präventive Anwendung von Zanamivir.
Calfee et al. (1999)	Safety and Efficacy of Once Daily Intranasal Zanamivir in Preventing Experimental Human Influenza A Infection.	Experimentelle Infektion, präventive Anwendung von Zanamivir.
Cass et al. (2000)	Pulmonary Function and Airway Responsiveness in Mild to Moderate Asthmatics Given Repeated Inhaled Doses of Zanamivir.	Endpunkt: Lungenfunktion bei Asthmatikern nach Gabe von Zanamivir.
Diggory et al. (2001)	Comparison of Elderly People's Technique in Using Two Dry Powder Inhalers to Deliver Zanamivir: Randomised Controlled Trial.	Randomisierte, nicht verblindete Interventions-studie mit Fokus auf Inhalationstechnik.
Fritz et al. (1999)	Nasal Cytokine and Chemokine Responses in Experimental Influenza A Virus Infection: Results of a Placebo-Controlled Trial of Intravenous Zanamivir Treatment.	Experimentelle Infektion, präventive Anwendung von Zanamivir.
Gravenstein et al. (2000)	A Multicenter Prospective Double-Blind Randomized Controlled Trial Comparing the Relative Safety and Efficacy of Zanamivir to Rimantadine for Nursing Home of Influenza Outbreak Control.	Saisonale Prophylaxe, nur Zusammenfassung.
Hayden et al. (1996)	Safety and Efficacy of the Neuraminidase Inhibitor GG167 in Experimental Human Influenza.	Experimentelle Infektion.
Hayden et al. (1999a)	Use of the Selective Oral Neuraminidase Inhibitor Oseltamivir to Prevent Influenza.	Saisonale Prophylaxe.
Hayden et al. (1999b)	Use of the Oral Neuraminidase Inhibitor Oseltamivir in Experimental Human Influenza: Randomised Controlled Trials.	Experimentelle Infektion.
Hayden et al. (2000b)	Oseltamivir Once or Twice Daily Safely Prevented Influenza.	Zusammenfassung, entspricht Hayden et al. (1999a).
Hayden et al. (2000c)	Oral Oseltamivir in Human Experimental Influenza B Infection.	Experimentelle Infektion.
Hayden et al. (2000d)	Safety and Efficacy of an Oral Neuraminidase Inhibitor RWJ-270201 in Treating Experimental Influenza A and B in Healthy Adult Volunteers.	Experimentelle Infektion, nur Zusammenfassung.

Fortsetzung Tabelle 34

Hayden et al. (2004)	Management of Influenza in Households: a Prospective, Randomised Comparison of Oseltamivir Treatment With or Without Postexposure Prophylaxis.	Nicht verblindet.
Li et al. (2001)	A Multicenter Study of Efficacy and Safety of Oseltamivir in Treatment of Naturally Acquired Influenza.	Chinesisch, selbe Studie wie Li et al. (2003).
Ison et al. (2001)	Phase II Study of the Safety and Efficacy of Nebulized Zanamivir in Patients With Serious Influenza Virus Infections.	Nur Zusammenfassung; entspricht Volltext Ison et al. (2003).
Kashiwagi et al. (2000)	Efficacy and Safety of the Selective Oral Neuraminidase Inhibitor Oseltamivir for Prophylaxis Against Influenza.	Japanisch.
Kashiwagi et al. (2000)	Clinical Efficacy and Safety of the Selective Oral Neuraminidase Inhibitor Oseltamivir in Treating Acute Influenza.	Japanisch.
Markovski et al. (2002)	Clinical Experience in the Treatment of Flu Patients with Oseltamivir During the Interpandemic Period.	Artikel nicht rechtzeitig geliefert.
Monto et al. (1999)	Zanamivir in the Prevention of Influenza Among Healthy Adults: a Randomised controlled Trial.	Saisonale Prophylaxe.
Peters et al. (2001)	Long Term Use of Oseltamivir for the Prophylaxis of Influenza in a Vaccinated Frail Older Population.	Saisonale Prophylaxe.
Tan et al. (2002)	A Randomized Double-Blinded and Controlled Clinical Evaluation of Oseltamivir in the Treatment of Influenza.	Artikel nicht rechtzeitig geliefert.
Systematische Übersichtsarbeiten		
Demicheli et al. (2000)	Prevention and Early Treatment of Influenza in Healthy Adults.	Teilauswertung zu NI entspricht Jefferson et al. (2002).
NHS (2003)	Oseltamivir for the Treatment of Suspected Influenza: a Clinical and Economic Assessment.	Strukturierte Zusammenfassung zu Husereau et al. (2001).
NHS (2003)	Zanamivir for the Treatment of Influenza in Adults: A Systematic Review and Economic Evaluation.	Strukturierte Zusammenfassung zu Burls et al. (2001); um eine Studie ergänzt.
Husereau (2001)	Do Neuraminidase Inhibitors Prevent Influenza?	HTA-Bericht, Kurzfassung von Burls et al. (2001) und Husereau et al. (2001).
Kaiser et al. (2001)	Oral Oseltamivir Reduces Complications and Hospitalizations Resulting from Influenza Infection: A Meta-Analysis.	Nur als Zusammenfassung publiziert, Überschneidung mit Kaiser et al. (2003).

RCT = Randomisierte Klinische Studien.

Sonstige ausgeschlossene Literatur

Tabelle 35: Beobachtungsstudien und nicht randomisierte Interventionsstudien.

Autor (Jahr)	Titel	Ausschlussgrund
Aoki et al. (2003)	Early Administration of Oral Oseltamivir…	Prospektive, nicht randomisierte Beobachtungsstudie.
Berard et al. (2002)	Dry Powder Inhaler…	Evaluation der Applikationseigenschaften von Zanamivir.
Chik et al. (2004)	Oseltamivir Prophylaxis…	Prospektive, nicht randomisierte Beobachtungsstudie (Prophylaxe).
Cole et al. (2001)	The effect of Zanamivir treatment…	Retrospektive Kohortenstudie.
Hirji et al. (2001)	Utility of Zanamivir for….	Nicht randomisierte Interventionsstudie (Postexpositionsprophylaxe).
Hirji et al. (2001)	Utility of Zanamivir for..	Nicht randomisierte Interventionsstudie, identisch mit der oben zitierten Studie.
Kaiser et al. (2001)	Symptom Pathogenesis during…	Nicht randomisierte Interventionsstudie.
Lee et al. (2000)	Zanamivir use during transmission..	Nicht randomisierte Interventionsstudie (Postexpositionsprophylaxe).
Loughlin et al. (2002)	Risk for respiratory events in a cohort of patients.….	Retrospektive Kohortenstudie.
Machado et al. (2004)	Use of Oseltamivir to control…	Nicht randomisierte Interventionsstudie (Postexpositionsprophylaxe).
Parker (2001)	Experience with Oseltamivir…	Nicht randomisierte Interventionsstudie (Postexpositionsprophylaxe).
Shijubo et al. (2002)	Experience with Oseltamivir…	Nicht randomisierte Interventionsstudie (Postexpositionsprophylaxe).
Vogel (2002)	Neuraminidase Inhibitors…	Beobachtungsstudie, historischer Vergleich nach NI-Anwendung.

NI = Neuraminidasehemmer.

Tabelle 36: Sonstige Beobachtungsstudien.

Autor (Jahr)	Titel	Ausschlussgrund
Bricaire et al. (2002)	Patient perspective…	Patientensurvey.
Curnock und Wynne (2002)	Older People's View….	Patientensurvey.
Hippisley-Cox et al. (2003)	The Use of Patient Group…	Querschnittstudie zur Leitlinienimplementation.
Monto et al. (2000)	Clinical Signs and Symptoms…	Retrospektive Analyse der Aussagekraft von klinischen Symptomen.
Silagy und Watts (2000)	Zanamivir, a new targeted therapy…	Patientensurvey.
Wathen und Dean (2004)	An Evaluation of the…	Querschnittsstudie bei Ärzten zur Leitliniencompliance.
Zambon et al. (2001)	Diagnosis of Influenza in…	Beobachtungsstudie zur Diagnosestellung der Influenza.

Tabelle 37: Fallberichte und -serien.

Autor (Jahr)	Titel	Ausschlussgrund
Alagiriswami und Cheeseman (2001)	Influenza and HIV:..	Fallbericht
Bowles et al. (2002)	Use of oseltamivir….	Fallserie
Drinka et al. (2000)	Reintroduction of Influenza…	Fallserie
Johny et al. (2002)	The use of Zanamivir…	Fallbericht
Kurowski et al. (2004)	Oseltamivir Distributes…	Fallbericht
Oliveira et al. (2001)	Influenza Pneumonia:…	Fallserie
Peiris et al. (2004)	Re-Emergence of Fatal…	Fallbericht

Tabelle 38: Übersichtsarbeiten ohne gepoolten Schätzer.

Autor (Jahr)	**Titel**	**Ausschlussgrund**
Anonymous (2000)	Zanamivir: No Noticeable Progress Against Influenza.	Übersichtsarbeit ohne gepoolten Schätzer.
Anonymous (2002)	Review Literature…	Übersichtsarbeit ohne gepoolten Schätzer.
Bardsley-Elliot und Noble (1999)	Oseltamivir.	Übersichtsarbeit ohne gepoolten Schätzer.
Barnett (2001)	Clinical Effectiveness…	Übersichtsarbeit ohne gepoolten Schätzer.
Bartlett (1999)	Update in infectious diseases…	Übersichtsarbeit ohne gepoolten Schätzer.
Beck (2001)	Update in …	Übersichtsarbeit ohne gepoolten Schätzer.
Bower (2001)	Review of Circulars and Official Publications.	Übersichtsarbeit ohne gepoolten Schätzer.
Brooks et al. (2004)	Antiviral Chemotherapeutic…	Übersichtsarbeit ohne gepoolten Schätzer.
Cada et al. (2000)	Oseltamivir.	Übersichtsarbeit ohne gepoolten Schätzer.
Chapple et al. (2000)	Zanamivir in the treatment…	Übersichtsarbeit ohne gepoolten Schätzer.
Cheer und Wagstaff (2002)	Spotlight on Zanamivir…	Übersichtsarbeit ohne gepoolten Schätzer.
Cheer und Wagstaff (2002)	Zanamivir: an update…	Übersichtsarbeit ohne gepoolten Schätzer.
Cody und Meissner (2001)	CME Review Article:..	Übersichtsarbeit ohne gepoolten Schätzer.
Colman (2002)	Neuraminidase Inhibitors as Antivirals.	Übersichtsarbeit ohne gepoolten Schätzer.
Colman (1999)	A novel approach….	Übersichtsarbeit ohne gepoolten Schätzer.
Cordero et al. (2001)	Protocols for minor aliments…	Übersichtsarbeit ohne gepoolten Schätzer.
Couch (2000)	Influenza: Prospects for Control.	Übersichtsarbeit ohne gepoolten Schätzer.
Couch (2000)	Drug Therapy…	Übersichtsarbeit ohne gepoolten Schätzer.
Couch (1999)	Measures for Control…	Übersichtsarbeit ohne gepoolten Schätzer.
Doucette und Aoki (2001)	Oseltamivir: a clinical and…	Übersichtsarbeit ohne gepoolten Schätzer.
Drinka (2003)	Influenza Vaccination..	Übersichtsarbeit ohne gepoolten Schätzer.
Dumyati und Falsey (2002)	Antivirals for influenza…	Übersichtsarbeit ohne gepoolten Schätzer.
Dunn und Goa (1999)	Zanamivir: a review of…	Übersichtsarbeit ohne gepoolten Schätzer.

Fortsetzung Tabelle 38

Dutkowski et al. (2003)	Safety and Pharmacology…	Übersichtsarbeit ohne gepoolten Schätzer.
Ehlers et al. (2001)	New approaches for…	Übersichtsarbeit ohne gepoolten Schätzer.
Enger et al. (2004)	Health Outcomes Among…	Übersichtsarbeit ohne gepoolten Schätzer.
Fladerer und Wenisch (2000)	Neuraminidase Inhibitors in the Therapy…	Übersichtsarbeit ohne gepoolten Schätzer.
Fleming (2001)	Managing Influenza…	Übersichtsarbeit ohne gepoolten Schätzer.
Fleming (2002)	The Management of Influenza in…	Übersichtsarbeit ohne gepoolten Schätzer.
Fleming und Zambon (2001)	Update on Influenza….	Übersichtsarbeit ohne gepoolten Schätzer.
Fleming und Shigeta (1999)	Oseltamivir.	Übersichtsarbeit ohne gepoolten Schätzer.
Freund et al. (1999)	Zanamivir: a review of…	Übersichtsarbeit ohne gepoolten Schätzer.
Gillisen und Höffken (2002)	Early therapy with…	Übersichtsarbeit ohne gepoolten Schätzer.
Gonzales et al. (2000)	New Neuraminidase Inhibitors for…	Übersichtsarbeit ohne gepoolten Schätzer.
Graul et al. (1999)	Oseltamivir Phosphate. Anti-influenza…	Übersichtsarbeit ohne gepoolten Schätzer.
Gravenstein et al. (2001)	Zanamivir: A Review of Clinical Safety in Individuals at High Risk of Developing Influenza-Related Complications.	Übersichtsarbeit ohne gepoolten Schätzer.
Gravenstein und Davidson (2002)	Current Strategies…	Übersichtsarbeit ohne gepoolten Schätzer.
Gubareva et al. (2000)	Influenza Virus Neuraminidase Inhibitors.	Übersichtsarbeit ohne gepoolten Schätzer.
Hamilton et al. (2000)	Quarterly Communicable…	Übersichtsarbeit ohne gepoolten Schätzer.
Hayden (2000)	Advances in the Prophylaxis…	Übersichtsarbeit ohne gepoolten Schätzer.
Höffken und Gillissen (2002)	Efficacy and safety….	Übersichtsarbeit ohne gepoolten Schätzer.
Hopkins (2000)	From Antivirals to Hair Loss:…	Übersichtsarbeit ohne gepoolten Schätzer.
Johnson et al. (2000)	Zanamivir for the treatment…	Übersichtsarbeit ohne gepoolten Schätzer.
Kandel et al. (2001)	Prophylaxis and Treatment..	Übersichtsarbeit ohne gepoolten Schätzer.
Kiefel und Itzstein (1999)	Influenza Virus Sialidase…	Übersichtsarbeit ohne gepoolten Schätzer.
Kirkbride und Watson (2003)	Review of the use of….	Übersichtsarbeit ohne gepoolten Schätzer.
Lee et al. (2003)	Prevention and Control of..	Übersichtsarbeit ohne gepoolten Schätzer.

Fortsetzung Tabelle 38

Lerou (2001)	Lower respiratory tract infection in children.	Übersichtsarbeit ohne gepoolten Schätzer.
Lovatt und Mills (2001)	Update on the National…	Übersichtsarbeit ohne gepoolten Schätzer.
Maltezou und Drancourt (2003)	Nosocomial Influenza in Children.	Übersichtsarbeit ohne gepoolten Schätzer.
McClellan und Perry (2001)	Oseltamivir: A Review of its Use in Influenza.	Übersichtsarbeit ohne gepoolten Schätzer.
McKimm-Breschkin (2000)	Resistance of Influenza…	Übersichtsarbeit ohne gepoolten Schätzer.
McKimm-Breschkin (2002)	Neuraminidase Inhibitors for the treatment.	Übersichtsarbeit ohne gepoolten Schätzer.
McNicholl und McNicholl (2001)	Neuraminidase inhibitors:…	Übersichtsarbeit ohne gepoolten Schätzer.
Mintzes et al. (2001)	Prevention and Treatment of…	Übersichtsarbeit ohne gepoolten Schätzer.
Monto et al. (2003)	The Role of Antivirals…	Übersichtsarbeit ohne gepoolten Schätzer.
Mossad (2001)	Prophylactic and Symptomatic:…	Meinung, Nicht-systematische Übersichtsarbeit.
Myers (2003)	Influenza Therapy.	Übersichtsarbeit ohne gepoolten Schätzer.
Nathan et al. (2001)	Management of Influenza…	Übersichtsarbeit ohne gepoolten Schätzer.
Nicholson et al. (2003)	Influenza.	Übersichtsarbeit ohne gepoolten Schätzer.
Noyola (2003)	Neuraminidase Inhibitors in pediatric…	Übersichtsarbeit ohne gepoolten Schätzer.
O'Riordan (2000)	Inhaled Antimicrobial Therapy…	Übersichtsarbeit ohne gepoolten Schätzer.
Oxford und Lambkin (1999)	Targeting Influenza Virus Neuraminidase…	Übersichtsarbeit ohne gepoolten Schätzer.
Oxford et al. (2003)	Treatment of Epidemic…	Übersichtsarbeit ohne gepoolten Schätzer.
Oxford et al. (2002)	New Millennium Antivirals….	Übersichtsarbeit ohne gepoolten Schätzer.
Penn und Osterhaus (2001)	Zanamivir: A rational…	Übersichtsarbeit ohne gepoolten Schätzer.
Portyansky (1999)	New Antiviral Inhalation Drug…	Übersichtsarbeit ohne gepoolten Schätzer.
Reusser (2000)	Antiviral Therapy…	Übersichtsarbeit ohne gepoolten Schätzer.
Roche Pharmaceutical Inc. (2004)	Tamiflu®….	Übersichtsarbeit ohne gepoolten Schätzer.
Rohde et al. (2004)	Therapie viraler Atemwegsinfekte…	Übersichtsarbeit ohne gepoolten Schätzer.
Schmidt (2004)	Antiviral Therapy…	Übersichtsarbeit ohne gepoolten Schätzer.

Fortsetzung Tabelle 38

Silagy et al. (1999)	The Role of Zanamivir in the Treatment of Influenza A and B Viral Infections – A Review of Efficacy and Safety.	Übersichtsarbeit ohne gepoolten Schätzer.
Snell (1999)	The Clinical Benefits of…	Übersichtsarbeit ohne gepoolten Schätzer.
Snell (2001)	New Treatments for…	Übersichtsarbeit ohne gepoolten Schätzer.
Stephenson und Nicholson (2001)	Influenza: Vaccination…	Übersichtsarbeit ohne gepoolten Schätzer.
Stiver (2003)	The Treatment of Influenza…	Übersichtsarbeit ohne gepoolten Schätzer.
Suarez und Schultz-Cherry (2000)	Immunology of Avian Influenza…	Übersichtsarbeit ohne gepoolten Schätzer.
Treanor und Falsley (1999)	Respiratory Viral…	Übersichtsarbeit ohne gepoolten Schätzer.
Treanor et al. (2002)	Influenza: New Options for Prevention and…	Übersichtsarbeit ohne gepoolten Schätzer.
Uyeki und Winquist (2002)	Influenza.	Übersichtsarbeit ohne gepoolten Schätzer.
Von Hoersten et al. (2004)	RSV and Influenza…	Übersichtsarbeit ohne gepoolten Schätzer.
Wang (2002)	Recent Advances in the…	Übersichtsarbeit ohne gepoolten Schätzer.
Wat (2004)	The Common Cold…	Übersichtsarbeit ohne gepoolten Schätzer.
Wilson und von Itzstein (2003)	Recent Strategies…	Übersichtsarbeit ohne gepoolten Schätzer.
Zambon (1999)	Epidemiology and Pathogenesis…	Übersichtsarbeit ohne gepoolten Schätzer.

Tabelle 39: Kommentare / „Editorials” / Brief.

Autor (Jahr)	**Titel**	**Ausschlussgrund**
Bower und Slawson (1999)	Zanamivir in the Prevention of Influenza….	Kommentar zu Monto et al. (1999).
Caserta und Hall (2000)	Antiviral agents for influenza.	Kommentar.
Hansen (2003)	Commentary…	Kommentar.
Johnson et al. (2000)	Oseltamivir for Flu Prevention.	Kommentar.
Monto et al. (2000)	Zanamivir speeds symptoms…	Kommentar zu Monto et al. (1999a).
Nguyen-Van-Tam (1999)	Zanamivir for Influenza..	„Editorial“.
Olshaker (2003)	Influenza.	Kommentar.
Panahloo (2004)	Data on Neuraminidase Inhibitors were made…	Brief.
Peters (2000)	The impact of influenza…	Kommentar.
Phillips (2003)	Neuraminidase Inhibitors slightly..	„Editorial“.

Fortsetzung Tabelle 39

Salgado et.al. (2002)	Influenza in the acute…	Kommentar.
Sandhu und Mossad (2001)	Influenza in the Older Adult…	Kommentar.
Simoes (2001)	Overlap between respiratory…	Kommentar.
Simor (2002)	Influenza Outbreaks…	Kommentar.
Stilianakis et al. (2002)	Drug Resistance…	Brief.
Sturpe und Seaton (2002)	Is oral Oseltamivir safe and effective..	Brief.
Vallee (2000)	Flu and Antiviral Agents…	Kommentar.

Tabelle 40: Empfehlungen / Meinungen / Notizen.

Autor (Jahr)	Titel	Ausschlussgrund
Anonymous (2002)	New Antiviral Available..	Empfehlung / Meinung / Notiz.
Anonymous (2002)	Get Set for Zanamivir..	Empfehlung / Meinung / Notiz.
Anonymous (2000)	Oseltamivir - Das erste orale Medikament zur..	Empfehlung / Meinung / Notiz.
Anonymous (1999)	Zanamivir for Flu prevention:..	Empfehlung / Meinung / Notiz.
Anonymous (2001)	Concerns Raised Over..	Empfehlung / Meinung / Notiz.
Anonymous (2001)	A NICE Job and..	Empfehlung / Meinung / Notiz.
Anonymous (2000)	Zanamivir: New Preparation…	Empfehlung / Meinung / Notiz.
Anonymous (2001)	Zanamivir: a Second Look…	Empfehlung / Meinung / Notiz.
Anonymous (2001)	Quarterly Communicable..	Empfehlung / Meinung / Notiz.
Anonymous (2001)	A Bad Bout of Flu for Zanamivir.	Empfehlung / Meinung / Notiz.
Anonymous (2002)	Quarterly Communicable Disease Review.	Empfehlung / Meinung / Notiz.
Anonymous (2002)	An Eye on the Market.	Empfehlung / Meinung / Notiz.
Anonymous (2003)	Oseltamivir. New Preparation..	Empfehlung / Meinung / Notiz.
Anonymous (2003)	Oseltamivir: New Preparation. An antiviral agent with little impact..	Empfehlung / Meinung / Notiz.
Anonymous (2004)	Options for managing influenza..	Empfehlung / Meinung / Notiz.
Anonymous (1999)	Antiviral agent Zanamivir.	Empfehlung / Meinung / Notiz.

Fortsetzung Tabelle 40

Anonymous (2003)	Guidance on the Use of Zanamivir, Oseltamivir..	Empfehlung / Meinung / Notiz.
Anonymous (2002)	Oseltamivir for influenza.	Empfehlung / Meinung / Notiz.
Anonymous (1999)	Zanamivir for influenza.	Empfehlung / Meinung / Notiz.
Anonymous (2001)	Why not Zanamivir?	Empfehlung / Meinung / Notiz.
Anonymous (2001)	2001 USPHS / IDSA Guidelines…	Leitlinie.
Anonymous (2003)	Konsensusempfehlungen…	Leitlinie.
Bartlett (1999)	Update in infectious diseases…	Empfehlung / Meinung / Notiz.
Beck (2001)	Update in …	Empfehlung / Meinung / Notiz.
Fock et.al. (2002)	Conceptional Consideration…	Empfehlung / Meinung / Notiz.
Gensthaler (1999)	Zanamivir setzt Grippeviren frei…	Empfehlung / Meinung / Notiz.
Griffiths (2004)	Should Vaccines…	Empfehlung / Meinung / Notiz.
Hicks et al. (2003)	Common Community…	Empfehlung / Meinung / Notiz.
Hilleman (2002)	Realities and Enigmas of…	Empfehlung / Meinung / Notiz.
Jungmayr (2000)	Influenza: Oseltamivir…	Empfehlung / Meinung / Notiz.
Jungmayr (2000)	Neuraminidase-Inhibitoren auch zur…	Empfehlung / Meinung / Notiz.
Klumpp (2004)	Recent advances in the…	Empfehlung / Meinung / Notiz.
Lam (2002)	Rational Prescribing for..	Empfehlung / Meinung.
Likos et al. (2001)	Influenza Outbreak and…	Meinung, Surveillance.
Meisler (2002)	Toward Optimal Health…	Expertendiskussion, Empfehlung.
Ritzmann (2000)	Oseltamivir.	Empfehlung / Meinung / Notiz.
Smith (2001)	Using Neuraminidase Inhibitors…	Empfehlung / Meinung.
Uhnoo et al. (2003)	Treatment and Prevention…	Leitlinie, Empfehlung.
Wasielewski (2000)	Neuraminidase-Hemmer…	Empfehlung / Meinung / Notiz.
Wutzler et al. (2003)	Antivirale Therapie und Prophylaxe…	Leitlinie, Empfehlung.

Tabelle 41: Pharmakokinetik.

Autor (Jahr)	Titel	Ausschlussgrund
Cass et al. (1999)	Pharmacokinetics of Zanamivir…	Pharmakokinetik.
Cass et al. (1999)	Pharmacoscintigraphic evaluation…	Pharmakokinetik.
Hill et al. (2002)	The anti-influenza drug oseltamivir…	Pharmakokinetik.
Iyer et al. (2002)	Population analysis….	Pharmakokinetik.
Johansson und Brett (2003)	Variation in the divalent..	Enzymkinetik.
Massarella et al. (2000)	The pharmacokinetics and tolerability…	Pharmakokinetik.
Oo et al. (2003)	Pharmacokinetics and Delivery…	Pharmakokinetik.
Oo et al. (2001)	Pharmacokinetics and Dosage..	Pharmakokinetik.
Peng et al. (2000)	A Population Pharmakokinetic Analysis…	Pharmakokinetik.
Peng et al. (2000)	Direct Measurement of the..	Pharmakokinetik.
Snell et al. (2002)	Lack of Pharmacokinetic Interaction between Oseltamivir….	Pharmakokinetik.

Tabelle 42: Vakzine

Autor (Jahr)	Titel	Ausschlussgrund
Ben Yehuda et al. (2003)	Immunogenicity and Safety…	Vakzine.
Ben Yehuda et al. (2003)	Immunogenicity and Safety of a Novel IL-2…	Vakzine.
Brydak et al. (2001)	Immunological response…	Vakzine.
Chen et al. (2001)	Protection against Influenza B…	Vakzine.
Cox et al. (2001)	The effect of Zanamivir..	Vakzine.
Di Valserra et al. (2002)	An open-label comparison of the..	Vakzine.
Gluck et al. (1999)	Phase 1 Evaluation…	Vakzine.
Gross (2001)	Vaccines for Pneumonia and New…	Vakzine.
Gysling (2000)	Neue Influenzaimpfstoffe.	Vakzine.
Hak et al. (2002)	Influenza Vaccination…	Vakzine.
Hall (2002)	Influenza Immunisation.	Vakzine.
Hampson (2002)	Influenza: Developments…	Vakzine.
Handa et al. (2004)	Influenza: Current evidence…	Vakzine.
Lee et al. (2004)	Generation of Reassortant Influenza…	Vakzine.
Liddle und Jennings (2001)	Influenza Vaccination…	Nicht-systematische Übersichtsarbeit, Vakzine.
Noble et al. (2004)	Interfering Vaccine:…	Vakzine.
Operschall et al. (2000)	Mechanism of Protection against Influenza…	Vakzine.
Webster et al. (1999)	Coadministration of Orally Inhaled Zanamivir With Inactivated Trivalent Influenza Vaccine Does Not Adversely Affect the Production of Antihaemagglutinin Antibodies in the Serum of Healthy Volunteers.	Antikörper-Response nach Vakzine bei Gabe von Zanamivir bzw. Placebo (Trial).
Wyzgal et al. (2002)	Study on Efficacy of….	Vakzine.
Xu et al. (2004)	Reassortment and Evolution…	Vakzine.

Tabelle 43: Laborstudien.

Autor (Jahr)	Titel	Ausschlussgrund
Abed et al. (2002)	Characterization of 2 Influenza A (H3N2)..	In-Vitro-Studie.
Barman et al. (2001)	Transport of Viral Proteins…	Laboruntersuchung.
Boivin et al. (2003)	Quantification of the Influenza Virus…	Laborstudie.
Gubareva et al. (2001)	Selection of Influenza Virus Mutants…	Experimentelle Infektion, Laboruntersuchung.
Gubareva et al. (2001)	Assessment of Hemagglutinin…	Laboruntersuchung.
Härtl et al. (2004)	Influenza Infection…	In-Vivo-Laborstudie.
Hindiyeh et al. (2000)	Evaluation of BioSar® FLU OIA®…	Schnelltest.
Honda et al. (2002)	Synthesis and Anti-Influenza…	Arzneimitteldesignstudie.
Ives et al. (2002)	The H274Y Mutation…	In-Vitro-Studie.
Kati et al. (2002)	In Vitro Characterisation…	In-Vitro-Studie.
Nedyalkova et al. (2001)	Accumulation of Defective Neuraminidase…	Laborstudie.
Neumann und Kawaoka (1999)	Genetic Engineering of…	Laborstudie.
Neumann et al. (1999)	Generation of Influenza A…	Laborstudie.
Shoji et al. (2002)	Drug Delivery…	Laborstudie, Drug design
Sidwell und Smee (2000)	In Vitro and in Vivo Assay Systems for…	In-Vitro, Tierversuch.
Smee et al. (2001)	Cyclopentane Neuraminidase Inhibitors…	Laborstudie.
Subbarao et al. (2003)	Evaluation of a genetically…	Laborstudie.
Sweet et al. (2002)	Oral Administration…	In-Vitro-Studie.
Tumpey et al. (2002)	Existing Antivirals…	Laborstudie.
Tumpey et al. (2002)	Pathogenicity and Immunogenicity….	Laborstudie.
Watanabe et al. (2002)	Immunogenicity and Protective…	In-Vitro-Studie.
Watson et al. (2004)	Highly Potent and Long-acting Trimeric…	Arzneimitteldesign, Laborstudie.
Wedemeyer et al. (2001)	Cross-Reactivity….	In-Vitro-Studie.

Tabelle 44: Tierexperimentelle Untersuchungen.

Autor (Jahr)	Titel	Ausschlussgrund
Arulanadam et al. (1999)	Intranasal Interleukin.....	Tierversuch.
Arulanadam et al (2001)	IgA Immunodeficiency leads to...	Tierversuch.
Babai et al. (2001)	A Novel Liposomal Influenza Vaccine..	Tierversuch.
Bacon et al. (2000)	Carbohydrate Biopolymers…	Tierversuch.
Bantia et al. (2001)	Comparison of the Anti-Influenza….	Tierversuch.
Burger et al. (2000)	Immunological effects…	Tierversuch.
Carr et al. (2002)	Influenza Virus …	Tierversuch.
Chen et al. (1999)	Enhanced Protection against…	Tierversuch.
Chen et al. (2001)	Cross-Protection against..	Übersichtsarbeit, Tierversuche.
Fenton et al. (1999)	Chemoprophylaxis of influenza…	Tierversuch.
Govorkova et al. (2001)	Comparison of Efficacies…	In-Vitro-Labor- und Tierversuch.
Herlocher et al. (2001)	Assessment of Development….	Tierversuch.
Joseph et al. (2002)	Liposomal Immunostimulatory…	Tierversuch.
Leneva et al. (2000)	The Neuraminidase Inhibitors…	Tierversuch.
Leneva et al. (2001)	Efficacy of Zanamivir…	Tierversuch.
McCullers (2001)	Effect of Antiviral Treatment…	Tierversuch.
Nishihara et al. (2000)	FR191512, a novel anti-influenza agent…	In-Vitro, Tierversuch.
Nishihara et al. (2001)	FR198248, a new anti-influenza agent…	In-Vitro, Tierversuch.
Ottolini et al. (2001)	Combination Anti-Inflammatory….	Tierversuch.
Ramisse et al.(2001)	Compared protective effect of nasal…	Tierversuch.
Saavedra et al. (1999)	The Trypanosoma Cruzi…	Nicht Influenza, Tierversuch.
Safatov et al. (2000)	Effect of Intramuscularly….	Tierversuch.
Shinya et al. (2004)	Characterization of a Neuraminidase-Deficient..	In-Vitro, Tierversuch.

Fortsetzung Tabelle 44

Sidwell und Smee (2000)	In Vitro and in Vivo Assay Systems for…	In-Vitro, Tierversuch.
Sidwell und Smee (2002)	Peramivir…	Tierversuch, Meinung.
Sidwell et al. (2001)	Utilization of alpha-1-Acid Glycoprotein…	Tierversuch.
Sidwell und Smee (2001)	In vivo Influenza…	Tierversuch.
Takada et al. (2004)	Intranasal Immunization…	Tierversuch.
Takahashi et al. (2003)	In Vitro and in Vivo…	In-Vitro, Tierversuch.
Thacker (2001)	An Everlasting Flu…	Tierversuch.
Van Slooten et al. (2001)	Immunoadjuvant Activity….	Tierversuch.
Yoshikawa et al. (2002)	Antibody Responses and Protection…	Tierversuch.

Tabelle 45: Fokus auf anderem Arzneimittel als NI.

Autor (Jahr)	Titel	Ausschlussgrund
Bender (1999)	Review: Amantadine…	Amantadin.
Brydak und Denys (1999)	The evaluation of humoral….	Homöopathisches Grippemittel.
Denys und Siewierska (1999)	Efficacy of preoperative…	Homöopathisches Mittel.
Reusser (2002)	Challenges and Options…	Nicht systematisch, Fokus nicht auf NI.

NI = Neuradiminasehemmer.

Tabelle 46: Influenza Surveillance.

Autor (Jahr)	Titel	Ausschlussgrund
Ferguson et al. (2001)	Population-Dynamic Model….	Model zur Influenza-ausbreitung.
Tran et al. (2004)	Avian Influenza….	Fallbericht, Outbreaksurveillance
Koopmans et al. (2004)	Transmission of H7N7…	Outbreaksurveillance
Lange und Schöttler (2002)	Real-Time Influenza Surveillance…	Influenzasurveillance
Strausbaugh et al. (2002)	Influenza Prevention…	Survey, Disease Surveillance
Sung et al. (2004)	Severe acute respiratory…	Prospektive Beobachtungsstudie, SARS.
Van Genugten et al. (2003)	Pandemic Influenza…	Ausbruchssimulation.

Tabelle 47: Influenzaschnelltests.

Autor (Jahr)	Titel	Ausschlussgrund
Cram et al. (1999)	Diagnostic testing…	Übersichtsarbeit, Influenzatests.
Gavin und Thomson (2003)	Review of Rapid Diagnostic…	Schnelltest.
Poehling et al. (2002)	Bedside Diagnosis of…	Schnelltest.
Uyeki (2003)	Influenza Diagnosis…	Systematische Übersichtsarbeit, Schnelltest / Diagnose.

Tabelle 48: Ökonomische Evaluationen.

Autor (Jahr)	Titel	Ausschlussgrund
Armstrong et al. (2000)	The cost effectiveness…	Ökonomische Evaluation.
Brown et al. (2002)	Change and stability…	Ökonomische Analyse.
Cooper et al. (2004)	Comprehensive decision analytical modelling…	Ökonomisches Modell.
Lee et al. (2002)	Economic Analysis of Influenza Vaccination…	Ökonomische Analyse.
Mauskopf et al. (2000)	Cost effectiveness…	Ökonomische Evaluation.
O'Brien et al. (2003)	Oseltamivir for treatment of..	Ökonomische Evaluation.
Reisinger et al. (2004)	Effect of Influenza treatment…	Ökonomisches Modell.
Rothberg et al. (2001)	Management of Influenza Symptoms…	Ökonomische Evaluation.
Rothberg et al. (2003)	Management of Influenza in Adults……	Ökonomische Evaluation.
Rychlik et al. (2003)	Kosteneffektivität…	Ökonomische Evaluation.
Scuffham und West (2002)	Economic Evaluation of…	Ökonomische Evaluation.
Smith und Roberts (2002)	Cost-Effectiveness…	Ökonomische Evaluation.
Szucs (1999)	The socio-economic burden …	Hauptsächlich ökonomische Evaluation.
Taylor (2000)	NICE Technology Appraisals…	Ökonomische Evaluation.
Watanabe und Kobayashi (2001)	Socioeconomic Analysis…	Ökonomische Evaluation.

Tabelle 49: Fokus auf anderer Erkrankung.

Autor (Jahr)	**Titel**	**Ausschlussgrund**
Boivin et al. (2002)	Role of Picornavirus…	Fokus auf anderem Virus.
Efferson et al. (2003)	Activation of Tumor Antigen-Specific..	Krebs Vakzine.
Gonzales et al. (2001)	Principles of appropriate...	Akute Bronchitis.
Gonzales et al. (2000)	Uncomplicated acute bronchitis	Akute Bronchitis.
Klein (2000)	Management of Otitis Media…	Otitis media.
Pappas et al. (2003)	Otitis Media…	Otitis media, Nicht-systematische Übersichtsarbeit.
Reichmuth und Meyer (2003)	Management of Community-Acquired…	Fokus Pneumonie, nicht systematisch.
Tregoning und Craven (2001)	Consortium Management…	HIV-Fokus.
Whiteside und Whiteside (2002)	Acute Bronchitis…	Übersichtsarbeit zur akuten Bronchitis.

Tabelle 50: Sonstige Ausschlussgründe.

Autor (Jahr)	**Titel**	**Ausschlussgrund**
Kay und Kinnersley (2002)	On the use of the accelerated…	Methodischer Artikel.
Glezen (2000)	Prevention of acute…	Übersichtsarbeit zu unerwünschten Nebenwirkungen der Influenzainfektion bei Kindern.
Ruoff (2000)	Zanamivir for the Management...	Systematische Übersichtsarbeit, Patientensurvey.

7 Literaturverzeichnis

7.1 Verwendete Literatur

1. **Summaries for patients. Influenza vaccination or antiviral treatment for healthy working adults: an economic analysis**: In: Annals of Internal Medicine (USA) 137 (2002) Nr. 4, S. I22.
2. **Arzneiverordnungs-Report 2004.** Schabe U; Paffrath D. 2004.
3. **Rote Liste.** Rote Liste Service GmbH. 2005.
4. Advisory Committee on Immunization Pratices: **Prevention and control of influenza. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Pratices (ACIP)**. In: MMWR 53 (2004), S. 1-40.
5. AGI Arbeitsgemeinschaft Influenza: **Abschlußbericht der Influenzasaison 2003 / 04**. (2004)
6. Ahmed AE, Nicholson KG, Nguyen-Van-Tam JS: **Reduction in mortality associated with influenza vaccine during 1989-90 epidemic**. In: Lancet 346 (1995) Nr. 8975, S. 591-595.
7. Ahmed AH, Nicholson KG, Nguyen-van Tam JS, Pearson JC: **Effectiveness of influenza vaccine in reducing hospital admissions during the 1989-90 epidemic**. In: Epidemiol Infect 118 (1997) Nr. 1, S. 27-33.
8. American Lung Association: **Guidelines for the prevention and treatment of** influenza and common cold. 2003.
9. Aoki FY: **Amantadine and Rimantadine.** In: Nicholson KG, Webster RG, Hay AJ (Hrsg.): Textbook of Influenza. Oxford: Blackwell, 1998: S. 457-476.
10. Aoki FY, Fleming DM, Griffin AD, Lacey LA, Edmundson S: **Impact of zanamivir treatment on productivity, health status and healthcare resource use in patients with influenza. Zanamivir Study Group.** In: Pharmacoeconomics 17 (2000) Nr. 2, S. 187-195.
11. Aoki FY, Macleod MD, Paggiaro P, Carewicz O, El S, Wat C et al.: **Early administration of oral oseltamivir increases the benefits of influenza treatment.** In: J Antimicrob Chemother 51 (2001) Nr. 1, S. 123-129.
12. Arden NH, Patriarca PA, Fasano MB, Lui KJ, Harmon MW, Kendal AP et al.: **The roles of vaccination and amantadine prophylaxis in controlling an outbreak of influenza A (H3N2) in a nursing home.** In: Arch Intern Med 148 (1988) Nr. 4, S. 865-868.
13. Armstrong EP, Abarca J: **Pharmacoeconomic model to evaluate new influenza treatments.** In: Formulary 35 (2000) Nr. 2, S. 169-181.
14. Armstrong EP, Khan ZM, Perry AS, Hons MA, Perri LR: **The cost effectiveness of zanamivir and oseltamivir for influenza treatment.** In: Formulary 35 (2000) Nr. 12, S. 979-989.
15. Barbieri M, Drummond M, Willke R, Chancellor J, Jolain B, Towse A: **Variability of Cost-Effectiveness Estimates for Pharmaceuticals in Western Europe: Lessons for Inferring Generalizability**. In: Value in Health 8 (2005) Nr. 1, S. 10-21.
16. Barker WH, Mullooly JP: **Pneumonia and influenza deaths during epidemics: implications for prevention.** In: Arch Intern Med 142 (1982) Nr. 1, S. 85-89.
17. Barker WH, Mullooly JP: P**neumonia and influenza deaths during epidemics: implications for prevention**. In: Arch Intern Med 142 (1982) Nr. 1, S. 85-89.

18 Barnard DL: **RWJ-270201 BioCryst Pharmaceuticals / Johnson & Johnson.** In: Curr Opin Investig Drugs 1 (2000) Nr. 4, S. 421-424.

19. Barnett D: **Clinical effectiveness and cost effectiveness of zanamivir (Relenza): translating the evidence into clinical practice, a National Institute for Clinical Excellence view**. In: Philosophical transactions of the Royal Society of London Series B, Biological sciences 356 (2001) Nr. 1416, S. 1899-1903.
20. Besselaar TG, Botha L, McAnerney JM, Schoub BD: **Antigenic and molecular analysis of influenza A (H3N2) virus strains isolated from a localised influenza outbreak in South Africa in 2003.** In: J Med Virol 73 (2004) Nr. 1, S. 71-78.
21. Biocryst: **BIOCRYST PHARMACEUTICALS, INC. announces preliminary phase III trial results for influenza neuraminidase inhibitor, Peramivir.** In: http://www.shareholder.com/biocryst/news/20020625-83347.cfm (2002).

22. Black N: **Why we need observational studies to evaluate the effectiveness of health care.** In: BMJ 312 (1996) Nr. 7040, S. 1215-1218.

23. Blitz SG, Cram P, Chernew ME, Monto AS, Fendrick AM: **Diagnostic testing or empirical neuraminidase inhibitor therapy for patients with influenza-like illness: what a difference a day makes.** In: The American journal of managed care 8 (2002) Nr. 3, S. 221-227.

24. Boivin G, Goyette N, Hardy I, Aoki F, Wagner A, Trottier S: **Rapid antiviral effect of inhaled zanamivir in the treatment of naturally occurring influenza in otherwise healthy adults.** In: J Infect Dis 181 (2000) Nr. 4, S. 1471-1474.

25. Boivin G, Hardy I, Kress A: **Evaluation of a rapid optical immunoassay for influenza viruses (FLU OIA test) in comparison with cell culture and reverse transcription-PCR.** In: J Clin Microbiol 39 (2001) Nr. 2, S. 730-732.

26. Boivin G, Hardy I, Tellier G, Maziade J: **Predicting influenza infections during epidemics with use of a clinical case definition.** In: Clin Infect Dis 31 (2000) Nr. 5, S. 1166-1169.

27. Bowles SK, Lee W, Simor AE, Vearncombe M, Loeb M, Tamblyn S et al.: **Use of oseltamivir during influenza outbreaks in Ontario nursing homes, 1999-2000.** In: J Am Geriatr Soc 50 (2002) Nr. 4, S. 608-616.

28. Brady B, McAuley L, Shukla VK: **Economic evaluation of Zanamivir for the treatment of influenza.** In: Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment Technology Report Nr. 13 (2001).

29. Bridges CB, Fukuda K, Uyeki TM, Cox NJ, Singleton JA: **Prevention and control of influenza. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP).** In: MMWR Recomm Rep 51 (2002) Nr. RR-3, S. 1-31.

30. Bridges CB, Harper SA, Fukuda K, Uyeki TM, Cox NJ, Singleton JA: **Prevention and control of influenza. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP)**. In: MMWR Recomm Rep 52 (2003) Nr. RR-8, S. 1-34.

31. Bridges CB, Harper SA, Fukuda K, Uyeki TM, Cox NJ, Singleton JA: **Prevention and control of influenza. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP).** In: MMWR Recomm Rep 52 (2003) Nr. RR-8, S. 1-34.

32. Bridges CB, Harper SA, Fukuda K, Uyeki TM, Cox NJ, Singleton JA: **Prevention and control of influenza. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP).** In: MMWR Recomm Rep 52 (2003) Nr. RR-8, S. 1-34.

33. Bridges CB, Harper SA, Fukuda K, Uyeki TM, Cox NJ, Singleton JA: **Prevention and control of influenza. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP)**. In: MMWR Recomm Rep 52 (2003) Nr. RR-8, S. 1-34.

34. Bridges CB, Winquist AG, Fukuda K, Cox NJ, Singleton JA, Strikas RA: **Prevention and control of influenza: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP)**. In: MMWR Recomm Rep 49 (2000) Nr. BR-3, S. 1-38.

35. Bridges CB, Winquist AG, Fukuda K, Cox NJ, Singleton JA, Strikas RA: **Prevention and control of influenza: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP)**. In: MMWR Recomm Rep 49 (2000) Nr. BR-3, S. 1-38.

36. Bridges CB, Winquist AG, Fukuda K, Cox NJ, Singleton JA, Strikas RA: **Prevention and control of influenza: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP)**. In: MMWR Recomm Rep 49 (2000) Nr. BR-3, S. 1-38.

37. Brocklebank JT, Court SD, McQuillin J, Gardner PS: **Influenza-A infection in children**. In: Lancet 2 (1972) Nr. 7776, S. 497-500.

38. Bundesministeium für Gesundheit und Soziales: **Bekanntmachungen des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinien)**. 24.03.2003 (1188 A) (2003).

39. Burls A, Clark W, Stewart T, Preston C, Bryan S, Jefferson T et al.: **Zanamivir for the treatment of influenza in adults: A systematic review and economic evaluation**. In: Health Technology Assessment 6 (2002) Nr. 9, S. 77p.

40. Burls A, Clark W, Stewart T, Preston C, Bryan S, Jefferson T et al.: **Zanamivir for the treatment of influenza in adults: a systematic review and economic evaluation.** In: Health technology assessment: HTA / NHS R&D HTA Programme 6 (2002) Nr. 9, S. 1-87.

41. Calfee DP, Peng AW, Hussey EK, Lobo M, Hayden FG: **Safety and efficacy of once daily intranasal zanamivir in preventing experimental human influenza A infection**. In: Antivir Ther 4 (1999) Nr. 3, S. 143-149.
42. Carrat F, Tachet A, Rouzioux C, Housset B, Valleron AJ: **Evaluation of clinical case definitions of influenza: detailed investigation of patients during the 1995-1996 epidemic in France**. In: Clin Infect Dis 28 (1999) Nr. 2, S. 283-290.
43. Cass LM, Gunawardena KA, Macmahon MM, Bye A: **Pulmonary function and airway responsiveness in mild to moderate asthmatics given repeated inhaled doses of zanamivir**. In: Respir Med 94 (2000) Nr. 2, S. 166-173.
44. Castro M, Dozor A, Fish J, Irvin C, Scharf S, Scheipeter ME et al.: **The safety of inactivated influenza vaccine in adults and children with asthma**. In: N Engl J Med 345 (2001) Nr. 21, S. 1529-1536.
45. Centers of Disease Control: **Influenza and Pneumococcal Vaccination Coverage Among Persons Aged > = 65 Years and Persons Aged 18 - 64 Years with Diabetes or Asthma --- United States, 2003**. In: MMWR 53 (2004) Nr. 4, 3: S. 1007-1012.
46. Chan KH, Maldeis N, Pope W, Yup A, Ozinskas A, Gill J et al.: **Evaluation of the Directigen FluA+B test for rapid diagnosis of influenza virus type A and B infections**. In: J Clin Microbiol 40 (2002) Nr. 5, S. 1675-1680.
47. Chapman LE, Tipple MA, Folger SG, Harmon M, Kendal AP, Cox NJ et al.: **Influenza—United States, 1988 - 89**. In: MMWR CDC Surveill Summ 42 (1993) Nr. 1, S. 9-22.
48. Cheer SM, Wagstaff AJ: **Zanamivir: an update of its use in influenza**. In: Drugs 62 (2002) Nr. 1, S. 71-106.
49. Chik KW, Li CK, Chan PK, Shing MM, Lee V, Tam JS et al.: **Oseltamivir prophylaxis during the influenza season in a paediatric cancer centre: prospective observational study**. In: Hong Kong Med J 10 (2004) Nr. 2, S. 103-106.
50. Cole JA, Loughlin JE, Ajene AN, Rosenberg DM, Cook SF, Walker AM: **The effect of zanamivir treatment on influenza complications: A retrospective cohort study**. In: Clin Ther 24 (2001) Nr. 11, S. 1824-1839.
51. Connolly AM, Salmon RL, Lervy B, Williams DH: **What are the complications of influenza and can they be prevented? Experience from the 1989 epidemic of H3N2 influenza A in general practice**. In: BMJ 306 (1993) Nr. 6890, S. 1452-1454.
52. Connolly MG, Jr., Baughman RP, Dohn MN, Linnemann CC, Jr.: **Recovery of viruses other than cytomegalovirus from bronchoalveolar lavage fluid**. In: Chest 105 (1994) Nr. 6, S. 1775-1781.
53. Conway SP, Simmonds EJ, Littlewood JM: **Acute severe deterioration in cystic fibrosis associated with influenza A virus infection**. In: Thorax 47 (1992) Nr. 2, S. 112-114.
54. Cooper NJ, Sutton AJ, Abrams KR, Turner D, Wailoo A: **Comprehensive decision analytical modelling in economic evaluation: a Bayesian approach**. In: Health economics 13 (2004) Nr. 3, S. 203-226.
55. Cooper NJ, Sutton AJ, Abrams KR, Wailoo A, Turner D, Nicholson KG: **Effectiveness of neuraminidase inhibitors in treatment and prevention of influenza A and B: systematic review and meta-analyses of randomised controlled trials**. In: BMJ 326 (2003) Nr. 7401, S. 1235.
56. Covalciuc KA, Webb KH, Carlson CA: **Comparison of four clinical specimen types for detection of influenza A and B viruses by optical immunoassay (FLU OIA test) and cell culture methods**. In: J Clin Microbiol 37 (1999) Nr. 12, S. 3971-3974.
57. Cox NJ, Subbarao K: **Influenza**. In: Lancet 354 (1999) Nr. 9186, S. 1277-1282.
58. Cram P, Blitz SG, Monto A, Fendrick AM: **Influenza. Cost of illness and considerations in the economic evaluation of new and emerging therapies**. In: Pharmacoeconomics 19 (2001) Nr. 3, S. 223-230.
59. Da S, Nguyen VT, Hayward AC: **Logistic issues and potential prescribing costs associated with use of neuraminidase inhibitors for the treatment of influenza in primary care**. In: Journal of the Royal Society of Medicine 96 (2003) Nr. 2, S. 66-69.
60. Daniel MJ, Barnett JM, Pearson BA: **The low potential for drug interactions with zanamivir**. In: Clin Pharmacokinetics 36 (1999), S. 41-50.

61. Degelau J, Somani S, Cooper SL, Irvine PW: **Occurrence of adverse effects and high amantadine concentrations with influenza prophylaxis in the nursing home**. In: J Am Geriatr Soc 38 (1990) Nr. 4, S. 428-432.

62. Demicheli V, Jefferson T, Rivetti D, Deeks J: **Prevention and early treatment of influenza in healthy adults**. In: Vaccine 18 (2000) Nr. 11-12, S. 957-1030.

63. Di Bernardi di Valserra MD, Zanasi A, Ragusa S, Glück R, Herzog C: **An open-label comparison of the immunogenicity and tolerability of intranasal and intramuscular formulations of virosomal influenza vaccine in healthy adults**. In: Clin Therap 24 (2002) Nr. 1, S. 100-111.

64. Diggory P, Fernandez C, Humphrey A, Jones V, Murphy M: **Comparison of elderly people's technique in using two dry powder inhalers to deliver zanamivir: randomised controlled trial.** In: BMJ 322 (2001) Nr. 7286, S. 577-579.

65. Doing KM, Jerkofsky MA, Dow EG, Jellison JA: **Use of fluorescent-antibody staining of cytocentrifuge-prepared smears in combination with cell culture for direct detection of respiratory viruses**. In: J Clin Microbiol 36 (1998) Nr. 7, S. 2112-2114.

66. Dolin R, Reichman RC, Madore HP, Maynard R, Linton PN, Webber-Jones J: **A controlled trial of amantadine and rimantadine in the prophylaxis of influenza A infection**. In: N Engl J Med 307 (1982) Nr. 10, S. 580-584.

67. Doucette KE, Aoki FY: **Oseltamivir: a clinical and pharmacological perspective**. In: Expert Opinion Pharmacother 2 (2001) Nr. 10, S. 1671-1683.

68. Doyle WJ, Skoner DP, Alper CM, Allen G, Moody SA, Seroky JT et al.: **Effect of rimantadine treatment on clinical manifestations and otologic complications in adults experimentally infected with influenza A (H1N1) virus**. In: J Infect Dis 177 (1998) Nr. 5, S. 1260-1265.

69. Drinka PJ, Gravenstein S, Schilling M, Krause P, Miller BA, Shult P: **Duration of antiviral prophylaxis during nursing home outbreaks of influenza A: a comparison of 2 protocols**. In: Arch Intern Med 158 (1998) Nr. 19, S. 2155-2159.

70. Dunn CJ, Goa KL: **Zanamivir: a review of its use in influenza**. In: Drugs 58 (1999) Nr. 4, S. 761-784.

71. Dunn CJ, Goa KL: **Zanamivir: a review of its use in influenza**. In: Drugs 58 (1999) Nr. 4, S. 761-784.

72. Egger M, Smith GD: **Bias in location and selection of studies**. In: BMJ 316 (1998) Nr. 7124, S. 61-66.

73. Englund JA: **Antiviral therapy of influenza**. In: Semin Pediatr Infect Dis 13 (2002) Nr. 2, S. 120-128.

74. Englund JA, Champlin RE, Wyde PR, Kantarjian H, Atmar RL, Tarrand J et al.: **Common emergence of amantadine- and rimantadine-resistant influenza A viruses in symptomatic immunocompromised adults**. In: Clin Infect Dis 26 (1998) Nr. 6, S. 1418-1424.

75. Fleming DM: **The management of influenza in people of working age**. In: Occup Med 52 (2002) Nr. 5, S. 259-263.

76. Frank AL, Taber LH, Wells JM: **Comparison of infection rats and severity of illness for influenza A subtypes H1N1 and H3N2**. In: J Infect Dis 151 (1985) Nr. 1, S. 73-80.

77. Freund B, Gravenstein S, Elliott M, Miller I: **Zanamivir: a review of clinical safety**. In: Drug safety 21 (1999) Nr. 4, S. 267-281.

78. Gaydos JC, Hodder RA, Top FH, Jr., Soden VJ, Allen RG, Bartley JD et al.: **Swine influenza A at Fort Dix, New Jersey (January-February 1976). I. Case finding and clinical study of cases**. In: J Infect Dis 136 Suppl (1977), S. S356-S362.

79. Gbadero DA, Johnson AW, Aderele WI, Olaleye OD: **Microbial inciters of acute asthma in urban Nigerian children**. In: Thorax 50 (1995) Nr. 7, S. 739-745.

80. German Working Group for Technology Assessment in Health Care: **Deutsche Empfehlungen zur gesundheitsökonomischen Evaluation - revidierte Fassung des Hannover Konsens**. In: Gesundheitsökonomie und Qualitätsmanagement 4 (1999), S. 62-65.

81. Glezen WP, Decker M, Perrotta DM: **Survey of underlying conditions of persons hospitalized with acute respiratory disease during influenza epidemics in Houston, 1978-1981**. In: Am Rev Respir Dis 136 (1987) Nr. 3, S. 550-555.

82. Govaert TM, Dinant GJ, Aretz K, Knottnerus JA: **The predictive value of influenza symptomatology in elderly people**. In: Fam Pract 15 (1998) Nr. 1, S. 16-22.

83. Gravenstein S, Drinka P, Osterweil D, Schilling M, McElhaney J, Elliott M et al.: **A multicenter prospective double-blind randomized controlled trial comparing the relative safety and efficacy of zanamivir to rimantadine for nursing home influenza outbreak control**. In: Abstracts of the Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy 40 (2000), S. 270.

84. Griffin AD, Perry AS, Fleming DM: **Cost-effectiveness analysis of inhaled zanamivir in the treatment of influenza A and B in high-risk patients**. In: Pharmacoeconomics 19 (2001) Nr. 3, S. 293-301.

85. Gubareva LV, Kaiser L, Hayden FG: **Influenza virus neuraminidase inhibitors**. In: Lancet 355 (2000) Nr. 9206, S. 827-835.

86. Gubareva LV, Matrosovich MN, Brenner MK, Bethell RC, Webster RG: **Evidence for zanamivir resistance in an immunocompromised child infected with influenza B virus**. In: J Infect Dis 178 (1998) Nr. 5, S. 1257-1262.

87. Gubareva LV, Tai CY, Mendel DB, Ives J, Carr J, Roberts NA et al.: **Oseltamivir treatment of experimental influenza A/Texas/36/91 (H1N1) virus infection in humans: selection of a novel neuraminidase variant**. In: Antivir Res 46 (2000) Nr. 1, S. A59.

88. Hak E, Hoes AW, Verheij TJ: **Influenza vaccinations: who needs them and when?** In: Drugs 62 (2002) Nr. 17, S. 2413-2420.

89. Hall R: **Influenza immunisation**. In: Austr Prescr 25 (2002) Nr. 1, S. 5-7.

90. Harper SA, Fukuda K, Uyeki TM, Cox NJ, Bridges CB: **Prevention and control of influenza: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP)**. In: MMWR Recomm Rep 53 (2004) Nr. RR-6, S. 1-40.

91. Hayden F: **Antiviral agents**. In: Hardman JG, Limbird LE, Hrsg. Goodman's and Gilman's the pharmacological basis of therapeutics. New York: McGraw Hill, 2001, S. 1313-1348.

92. Hayden FG, Atmar RL, Schilling M, Johnson C, Poretz D, Paar D et al.: **Use of the selective oral neuraminidase inhibitor oseltamivir to prevent influenza.** In: N Engl J Med 341 (1999) Nr. 18, S. 1336-1343.

93. Hayden FG, Belshe R, Villanueva C, Lanno R, Hughes C, Small I et al.: **Management of influenza in households: a prospective, randomized comparison of oseltamivir treatment with or without postexposure prophylaxis**. In: J Infect Dis 189 (2004) Nr. 3, S. 440-449.

94. Hayden FG, Gubareva LV, Monto AS, Klein TC, Elliott MJ, Hammond JM et al.: **Inhaled zanamivir for the prevention of influenza in families**. In: N Engl J Med 343 (2000) Nr. 18, S. 1282-1289.

95. Hayden FG, Hay AJ: **Emergence and transmission of influenza A viruses resistant to amantadine and rimantadine**. In: Curr Top Microbiol Immunol 176 (1992), S. 119-130.

96. Hayden FG, Jennings L, Robson R, Schiff G, Jackson H, Rana B et al.: **Oral oseltamivir in human experimental influenza B infection**. In: Antivir Ther 5 (2000) Nr. 3, S. 205-213.

97. Hayden FG, Monto AS: **Oral rimantadine hydrochloride therapy of influenza A virus H3N2 subtype infection in adults**. In: Antimicrob Agents Chemother 29 (1986) Nr. 2, S. 339-341.

98. Hayden FG, Osterhaus AD, Treanor JJ, Fleming DM, Aoki FY, Nicholson KG et al.: **Efficacy and safety of the neuraminidase inhibitor zanamivir in the treatment of influenzavirus infections. GG167 Influenza Study Group**. In: N Engl J Med 337 (1997) Nr. 13, S. 874-880.

99. Hayden FG, Treanor JJ, Betts RF, Lobo M, Esinhart JD, Hussey EK: **Safety and efficacy of the neuraminidase inhibitor GG167 in experimental human influenza**. In: JAMA 275 (1996) Nr. 4, S. 295-299.

100. Hayden FG, Treanor JJ, Fritz RS, Lobo M, Betts RF, Miller M et al.: **Use of the oral neuraminidase inhibitor oseltamivir in experimental human influenza: randomized controlled trials for prevention and treatment**. In: JAMA 282 (1999) Nr. 13, S. 1240-1246.

101. Hedrick JA, Barzilai A, Behre U, Henderson FW, Hammond J, Reilly L et al.: **Zanamivir for treatment of symptomatic influenza A and B infection in children five to twelve years of age: a randomized controlled trial**. In: Pediatr Infect Dis J 19 (2000) Nr. 5, S. 410-417.

102. Heikkinen T, Ruuskanen O, Waris M, Ziegler T, Arola M, Halonen P: **Influenza vaccination in the prevention of acute otitis media in children**. In: Am J Dis Child 145 (1991) Nr. 4, S. 445-448.

103. Herold G: **Innere Medizin**. 2005.

104. Herrmann B, Larsson C, Zweygberg BW: **Simultaneous detection and typing of influenza viruses A and B by a nested reverse transcription-PCR: comparison to virus isolation and antigen detection by immunofluorescence and optical immunoassay (FLU OIA)**. In: J Clin Microbiol 39 (2001) Nr. 1, S. 134-138.

105. Hirji Z, O'Grady S, Bonham J, Mak M, Takata-Shewchuk J, Hawkins K et al.: **Utility of zanamivir for chemoprophylaxis of concomitant influenza A and B in a complex continuing care population**. In: Infection Contr Hospital Epidemiol 23 (2001) Nr. 10, S. 604-608.

106. Houck P, Hemphill M, LaCroix S, Hirsh D, Cox N: **Amantadine-resistant influenza A in nursing homes. Identification of a resistant virus prior to drug use**. In: Arch Intern Med 155 (1995) Nr. 5, S. 533-537.

107. Husereau DR, Brady B, McGeer A: **Oseltamivir for the treatment of suspected influenza: a clinical and economic assessment**. 2001.

108. Husereau DR: **Do neuraminidase inhibitors prevent influenza?** In: Issues Emerging Health Technol (2001) Nr. 27, S. 1-4.

109. Husereau DR, Brady B, McGeer A: **Oseltamivir for the treatment of suspected influenza: a clinical and economic assessment**. Technology report no 21 (2001). Ottawa, Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment.

110. Irmen KE, Kelleher JJ: **Use of monoclonal antibodies for rapid diagnosis of respiratory viruses in a community hospital**. In: Clin Diagn Lab Immunol 7 (2000) Nr. 3, S. 396-403.

111. Irving WL, James DK, Stephenson T, Laing P, Jameson C, Oxford JS et al.: **Influenza virus infection in the second and third trimesters of pregnancy: a clinical and seroepidemiological study**. In: BJOG 107 (2000) Nr. 1, S. 1282-1289.

112. Ison MG, Gnann JW, Jr., Nagy-Agren S, Treannor J, Paya C, Steigbigel R et al.: **Safety and efficacy of nebulized zanamivir in hospitalized patients with serious influenza**. In: Antivir Ther 8 (2003) Nr. 3, S. 183-190.

113. Iyer GR, Liao S, Massarella J: **Population analysis of the pharmacokinetics and pharmacodynamics of RWJ-270201 (BCX-1812) in treating experimental influenza A and B virus in healthy volunteers**. In: AAPS PharmSci 4 (2002) Nr. 4, S. E22.

114. Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ et al.: **Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary?** In: Control Clin Trials 17 (1996) Nr. 1, S. 1-12.

115. Jefferson T, Demicheli V, Deeks J, Rivetti D: **Neuraminidase inhibitors for preventing and treating influenza in healthy adults**. In: The Cochrane Database of Systematic Reviews Art. No. CD001265 (1999) Nr. 4.

116. Johnson R, Schweinle JE, Burroughs S: **Zanamivir for the treatment of clinically diagnosed influenza in clinical practice: Results of the valuable-insights-from-patients study**. In: Clin Drug Invest 20 (2000) Nr. 5, S. 327-336.

117. Kaiser FH, Bienz K, Eckert J, Lindenmann J: **Medizinische Mikrobiologie**. 8th. Stuttgart New York: Thieme, 1993.

118. Kaiser L, Henry D, Flack NP, Keene O, Hayden FG: **Short-term treatment with zanamivir to prevent influenza: results of a placebo-controlled study**. In: Clin Infect Dis 30 (2000) Nr. 3, S. 587-589.

119. Kaiser L, Keene ON, Hammond JM, Elliott M, Hayden FG: **Impact of zanamivir on antibiotic use for respiratory events following acute influenza in adolescents and adults**. In: Archives of Internal Medicine 160 (2000) Nr. 21, S. 3234-3240.

120. Kaiser L, Wat C, Mills T, Mahoney P, Ward P, Hayden F: **Impact of oseltamivir treatment on influenza-related lower respiratory tract complications and hospitalizations**. In: Arch Int Med 163 (2003) Nr. 14, S. 1667-1672.

121. Karjalainen J, Nieminen MS, Heikkila J: **Influenza A1 myocarditis in conscripts**. In: Acta Med Scand 207 (1980) Nr. 1-2, S. 27-30.

122. Kashiwagi S, Kudoh S, Watanabe A, Yoshimura I: **[Clinical efficacy and safety of the selective oral neuraminidase inhibitor oseltamivir in treating acute influenza—placebo-controlled double-blind multicenter phase III trial]. [Japanese]**. In: Kansenshogaku Zasshi - J Jap Assoc Infect Dis 74 (2000) Nr. 12, S. 1044-1061.

123. Kawakami C, Shimizu H, Watanabe S, Saikusa M, Munemura T, Mitamura K et al.: **[Evaluation of immunochromatography method for rapid detection of influenza A and B viruses]**. In: Kansenshogaku Zasshi 75 (2001) Nr. 9, S. 792-799.

124. Keyser LA, Karl M, Nafziger AN, Bertino JS, Jr.: **Comparison of central nervous system adverse effects of amantadine and rimantadine used as sequential prophylaxis of influenza A in elderly nursing home patients**. In: Arch Intern Med 160 (2000) Nr. 10, S. 1485-1488.

125. Kimm-Breschkin J, Trivedi T, Hampson A, Hay A, Klimov A, Tashiro M et al.: **Neuraminidase sequence analysis and susceptibilities of influenza virus clinical isolates to zanamivir and oseltamivir**. In: Antimicrob Agents Chemother 47 (2003) Nr. 7, S. 2264-2272.

126. Kiso M, Mitamura K, Sakai-Tagawa Y, Shiraishi K, Kawakami C, Kimura K et al.: **Resistant influenza A viruses in children treated with oseltamivir: descriptive study**. In: Lancet 364 (2004) Nr. 9436, S. 759-765.

127. Ksiazek TG, Olson JG, Irving GS, Settle CS, White R, Petrusso R: **An influenza outbreak due to A / USSR / 77-like (H1N1) virus aboard a US Navy ship**. In: Am J Epidemiol 112 (1980) Nr. 4, S. 487-494.

128. Lalezari J, Campion K, Keene O, Silagy C: **Zanamivir for the treatment of influenza A and B infection in high-risk patients: A pooled analysis of randomized controlled trials**. In: Arch Int Med 161 (2001) Nr. 2, S. 212-217.

129. Lalezari J, Klein T, Stapleton J et al.: **The efficacy and safety of inhaled zanamivir in the treatment of influenza in otherwise healthy and 'high-risk' individuals in North America**. In: J Antimicrob Chemother 44 (1999) Nr. Suppl. A, S. 42 P8.

130. Lange W, Heckler R: **Was leisten die Grippe-Frühwarnsysteme?** In: MMW 146 (2004) Nr. 3-4, S. 40-42.

131. Lasky T, Terracciano GJ, Magder L, Koski CL, Ballesteros M, Nash D et al.: **The Guillain-Barre syndrome and the 1993 and 1993-1994 influenza vaccines**. In: New England Journal of Medicine 339 (1998) Nr. 25, S. 1797-1802.

132. Lee C, Loeb M, Phillips A, Nesbitt J, Smith K, Fearon M et al.: **Zanamivir use during transmission of amantadine-resistant influenza A in a nursing home**. In: Infect Contr Hosp Epidemiol 21 (2000) Nr. 11, S. 700-704.

133. Lee PP: **Prevention and control of influenza**. In: South Med J 96 (2003) Nr. 8, S. 751-757.

134. Lee PY, Matchar DB, Clements DA, Huber J, Peterson ED, et al.: **Economic analysis of influenza vaccination and antiviral treatment for healthy working adults**. In: Annals of Internal Medicine (USA) 137 (2002) Nr. 4, S. 225-231.

135. Li L, Cai B, Wang M, Zhu Y: **A double-blind, randomized, placebo-controlled multicenter study of oseltamivir phosphate for treatment of influenza infection in China**. In: Chin Med J 116 (2003) Nr. 1, S. 44-48.

136. Lin JC, Nichol KL: **Excess mortality due to pneumonia or influenza during influenza seasons among persons with acquired immunodeficiency syndrome**. In: Arch Intern Med 161 (2001) Nr. 3, S. 441-446.

137. Loughlin JE, Alfredson TD, Ajene AN, Cole JA, Cook SE, Rosenberg DM et al.: **Risk for respiratory events in a cohort of patients receiving inhaled zanamivir: a retrospective study**. In: Clin Ther 24 (2002) Nr. 11, S. 1786-1799.

138. Makela MJ, Pauksens K, Rostila T, Fleming DM, Man CY, Keene ON et al.: **Clinical efficacy and safety of the orally inhaled neuraminidase inhibitor zanamivir in the treatment of influenza: a randomized, double-blind, placebo-controlled European study**. In: J Infect 40 (2000) Nr. 1, S. 42-48.

139. Matheson NJ, Symmonds-Abrahams M, Sheikh A, Shepperd S, Harnden A: **Neuraminidase inhibitors for preventing and treating influenza in children**. In: The Cochrane Database of Systematic Reviews (2003) Nr. Issue 2004 / 3, S. CD002744.

140. Mathur U, Bentley DW, Hall CB: **Concurrent respiratory syncytial virus and influenza A infections in the institutionalized elderly and chronically ill**. In: Ann Intern Med 93 (1980) Nr. 1, S. 49-52.

141. Matsumoto K, Ogawa N, Nerome K, Numazaki Y, Kawakami Y, Shirato K et al.: **Safety and efficacy of the neuraminidase inhibitor zanamivir in treating influenza virus infection in adults: results from Japan. GG167 Group**. In: Antiviral Therapy 4 (1999) Nr. 2, S. 61-68.

142. Mauskopf JA, Cates SC, Griffin AD: **A pharmacoeconomic model for the treatment of influenza**. In: Pharmacoeconomics 16 (1999) Nr. SUPPL., S. 73-84.

143. Mauskopf JA, Cates SC, Griffin AD, Neighbors DM, Lamb SC, Rutherford C: **Cost effectiveness of zanamivir for the treatment of influenza in a high risk population in Australia**. In: Pharmacoeconomics 17 (2000) Nr. 6, S. 611-620.

144. McClellan K, Perry CM: **Oseltamivir: A review of its use in influenza**. In: Drugs 61 (2001) Nr. 2, S. 263-283.

145. McClellan K, Perry CM: **Oseltamivir: a review of its use in influenza**. In: Drugs 61 (2001) Nr. 2, S. 263-283.

146. McNicholl IR, McNicholl JJ: **Neuraminidase inhibitors: Zanamivir and oseltamivir**. In: Ann Pharmacother 35 (2001) Nr. 1, S. 57-70.

147. Mendel DB, Sidwell RW: **Influenza virus resistance to neuraminidase inhibitors**. In: Drug Resistance Updates 1 (1998) Nr. 3, S. 184-189.

148. Miller RF, Loveday C, Holton J, Sharvell Y, Patel G, Brink NS: **Community-based respiratory viral infections in HIV positive patients with lower respiratory tract disease: a prospective bronchoscopic study**. In: Genitourin Med 72 (1996) Nr. 1, S. 9-11.

149. Millet VM, Dreisbach M, Bryson YJ: **Double-blind controlled study of central nervous system side effects of amantadine, rimantadine, and chlorpheniramine**. In: Antimicrob Agents Chemother 21 (1982) Nr. 1, S. 1-4.

150. MIST Study Group: **Randomised trial of efficacy and safety of inhaled zanamivir in treatment of influenza A and B virus infections. The MIST (Management of Influenza in the Southern Hemisphere Trialists) Study Group**. In: Lancet 352 (1998) Nr. 9144, S. 1877-1881.

151. Monto AS, Fendrick AM: **Developments in influenza prevention and treatment: A managed care perspective**. In: Disease Management and Health Outcomes 7 (2000) Nr. 5, S. 235-243.

152. Monto AS, Fleming DM, Henry D, de G, Makela M, Klein T et al.: **Efficacy and safety of the neuraminidase inhibitor zanamivirin in the treatment of influenza A and B virus infections**. In: J Infect Dis 180 (1999) Nr. 2, S. 254-261.

153. Monto AS, Gravenstein S, Elliott M, Colopy M, Schweinle J: **Clinical signs and symptoms predicting influenza infection**. In: Arch Intern Med 160 (2000) Nr. 21, S. 3243-3247.

154. Monto AS, Moult AB, Sharp SJ: **Effect of zanamivir on duration and resolution of influenza symptoms**. In: Clin Ther 22 (2000) Nr. 11, S. 1294-1305.

155. Monto AS, Pichichero ME, Blanckenberg SJ, Ruuskanen O, Cooper C, Fleming DM et al.: **Zanamivir prophylaxis: an effective strategy for the prevention of influenza types A and B within households**. In: J Infect Dis 186 (2002) Nr. 11, S. 1582-1588.

156. Monto AS, Robinson DP, Herlocher ML, Hinson JM, Jr., Elliott MJ, Crisp A: **Zanamivir in the prevention of influenza among healthy adults: a randomized controlled trial.** In: JAMA 282 (1999) Nr. 1, S. 31-35.

157. Monto AS, Webster A, Keene O: **Randomized, placebo-controlled studies of inhaled zanamivir in the treatment of influenza A and B: pooled efficacy analysis**. In: J Antimicrob Chemother 44 Suppl B (1999), S. 23-29.

158. Moscona A: **Oseltamivir-resistant influenza?** In: Lancet 364 (2004) Nr. 9436, S. 733-734.

159. Moss SE, Klein R, Klein BE: **Cause-specific mortality in a population-based study of diabetes**. In: Am J Public Health 81 (1991) Nr. 9, S. 1158-1162.

160. Muennig PA, Khan K: **Cost-effectiveness of vaccination versus treatment of influenza in healthy adolescents and adults**. In: Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America 33 (2001) Nr. 11, S. 1879-1885.

161. Murphy KR, Eivindson A, Pauksens K, Stein WJ, Tellier G, Watts R et al.: **Efficacy and safety of inhaled zanamivir for the treatment of influenza in patients with asthma or chronic obstructive pulmonary disease: A double-blind, randomised, placebo-controlled, multicentre study**. In: Clin Drug Invest 20 (2000) Nr. 5, S. 337-349.

162. Neuzil KM, Mellen BG, Wright PF, Mitchel EF, Jr., Griffin MR: **The effect of influenza on hospitalizations, outpatient visits, and courses of antibiotics in children**. In: N Engl J Med 342 (2000) Nr. 4, S. 225-231.

163. Neuzil KM, Reed GW, Mitchel EF, Jr., Griffin MR: **Influenza-associated morbidity and mortality in young and middle-aged women**. In: JAMA 281 (1999) Nr. 10, S. 901-907.

164. Nguyen-van-Tam JS, Nicholson KG: **Influenza deaths in Leicestershire during the 1989 - 90 epidemic: implications for prevention**. In: Epidemiol Infect 108 (1992) Nr. 3, S. 537-545.

165. NICE: **Guidance on the use of oseltamivir and amantadine for the prophylaxis of influenza**. Technology Appraisal No. 67 (2003).

166. NICE: **Guidance on the use of zanamivir, oseltamivir and amantadine for the treatment of influenza**. Technology Appraisal No. 58 (2003).

167. Nicholson K: **Human influenza**. In: Nicholson K, Webster RG, Hay AJ, Hrsg. Textbook of influenza. Oxford: Blackwell Science, 1998, S. 219-264.

168. Nicholson KG, Aoki FY, Osterhaus ADME, Trottier S, Carewicz O, Mercier CH et al.: **Efficacy and safety of oseltamivir in treatment of acute influenza: A randomised controlled trial**. In: Lancet 355 (2000) Nr. 9218, S. 1845-1850.

169. Nicholson KG, Kent J, Ireland DC: **Respiratory viruses and exacerbations of asthma in adults**. In: BMJ 307 (1993) Nr. 6910, S. 982-986.

170. Nicholson KG, Nguyen-van-Tam JS, Ahmed AH, Wiselka MJ, Leese J, Ayres J et al.: **Randomised placebo-controlled crossover trial on effect of inactivated influenza vaccine on pulmonary function in asthma**. In: Lancet 351 (1998) Nr. 9099, S. 326-331.

171. Nicholson KG, Wood JM, Zambon M: **Influenza**. In: Lancet 362 (2003) Nr. 9397, S. 1733-1745.

172. Nip CS, Forde J, Ghali N, Arias P: **Cost effectiveness analysis comparing zanamivir, oseltamivir, and standard treatment for prophylaxis of secondary complications in influenza**. In: ASHP Midyear Clinical Meeting 35 (Dec. 2000) S. P-331E.

173. Noyola DE, Clark B, O'Donnell FT, Atmar RL, Greer J, Demmler GJ: **Comparison of a new neuraminidase detection assay with an enzyme immunoassay, immunofluorescence, and culture for rapid detection of influenza A and B viruses in nasal wash specimens**. In: J Clin Microbiol 38 (2000) Nr. 3, S. 1161-1165.

174. O'Brien BJ, Goeree R, Blackhouse G, Smieja M, Loeb M: **Oseltamivir for treatment of influenza in healthy adults: pooled trial evidence and cost-effectiveness model for Canada**. In: Value in health: the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research 6 (2003) Nr. 2, S. 116-125.

175. O.V. (= Anonymus): **An assessment of Oseltamivir for the treatment of suspected influenza**. Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment (2002).

176. Osterhaus ADME, Hedrick JA, Henrickson KJ, Makela MJ, Webster A, Keene ON: **Clinical efficacy of inhaled zanamivir for the treatment of patients with influenza B virus infection: A pooled analysis of randomised, placebo-controlled studies**. In: Clin Drug Invest 20 (2000) Nr. 4, S. 223-228.

177. Oswald N, Shooter R, Curwen M: **Pneumonia complicating Asian influenza**. In: BMJ 5108 (1958), S. 1305-1311.

178. Pace IP, Talbert RL, Trice SK: **Pharmacoeconomic comparison of novel therapies for the prevention of influenza in high risk populations during flu outbreak using decision tree analysis: neuraminidase inhibitors vs influenza vaccine**. In: ASHP Annual Meeting 57 (Jun 2000) S. P-69.

179. Paisley JW, Bruhn FW, Lauer BA, McIntosh K: **Type A2 influenza viral infections in children**. In: Am J Dis Child 132 (1978) Nr. 1, S. 34-36.

180. Parker R, Loewen N, Skowronski D: **Experience with oseltamivir in the control of a nursing home influenza B outbreak**. In: Canada Communicable Dis Rep 27 (2001) Nr. 5, S. 37-40.

181. Peiris JSM, Yu WC, Leung CW, Cheung CY, Ng WF, Nicholls JM et al.: **Re-emergence of fatal human influenza A subtype H5N1 disease**. In: Lancet 363 (2004) Nr. 9409, S. 617-619.

182. Penn CR: **Inhibitors of influenza virus neuraminidase**. In: Nicholson KG, Hay RG, Webster AJ, Hrsg. Textbook of influenza. London: Blackwell, 1988, S. 477-487.

183. Peters NL, Oboler S, Hair C, Laxson L, Kost J, Meiklejohn G: **Treatment of an influenza A outbreak in a teaching nursing home. Effectiveness of a protocol for prevention and control**. In: J Am Geriatr Soc 37 (1989) Nr. 3, S. 210-218.

184. Peters PH, Jr., Gravenstein S, Norwood P, De B, V, Van C, Gibbens M et al.: **Long-term use of oseltamivir for the prophylaxis of influenza in a vaccinated frail older population.** In: J Am Geriatr Soc 49 (2001) Nr. 8, S. 1025-1031.

185. Podosin R, Felton W: **The clinical picture of Far East influenza occurring at the Fourth National Boy Scout Jamboree; report of 616 cases**. In: N Engl J Med 258 (1958) Nr. 16, S. 778-782.

186. Poulios NS, Song J, Ackermann SP, Armstrong EP, Khan ZM, Perry AS et al.: **Zanamivir vs Oseltamivir: Which drug is more cost-effective?** In: Formulary 36 (2001) Nr. 5, S. 383-384 / S. 387.

187. Puhakka T, Lehti H, Vainionpaa R, Jormanainen V, Pulkkinen M, Sharp S et al.: **Zanamivir: a significant reduction in viral load during treatment in military conscripts with influenza**. In: Scand J Infect Dis 35 (2003) Nr. 1, S. 52-58.

188. Reisinger K, Greene G, Aultman R, Sander B, Gyldmark M: **Effect of influenza treatment with oseltamivir on health outcome and costs in otherwise healthy children**. In: Clinical Drug Investigation 24 (2004) Nr. 7, S. 395-407.

189. RKI: **Saisonabschlussbericht der Arbeitsgemeinschaft Influenza (AGI) 2002 / 2003**. (2002). www.influenza.rki.de/agi/SaisonBerichtArchiv/2002.pdf.

190. RKI: **Influenza-Schutzimpfung: Impfstatus der erwachsenen Bevölkerung Deutschlands.** In: Epidemiol Bulletin 14 (2004), S. 113-117.

191. Rodriguez WJ, Schwartz RH, Thorne MM: **Evaluation of diagnostic tests for influenza in a pediatric practice**. In: Pediatr Infect Dis J 21 (2002) Nr. 3, S. 193-196.

192. Roldaan AC, Masural N: **Viral respiratory infections in asthmatic children staying in a mountain resort**. In: Eur J Respir Dis 63 (1982) Nr. 2, S. 140-150.

193. Rothberg MB, Bellantonio S, Rose DN: **Management of influenza in adults older than 65 years of age: cost-effectiveness of rapid testing and antiviral therapy**. In: Annals of Internal Medicine (USA) 139 (2003) Nr. 5 Pt 1, S. 321-329.

194. Rothberg MB, He S, Rose DN: **Management of influenza symptoms in healthy adults**. In: Journal of general internal medicine: official journal of the Society for Research and Education in Primary Care Internal Medicine 18 (2003) Nr. 10, S. 808-815.

195. Rychlik R, Heinen-Kammerer T, Rusche H, Piercy J, Scuffham P, Zöllner Y: **Kosteneffektivität der Prophylaxe und Behandlung von Influenza.** In: Deutsche medizinische Wochenschrift 128 (2003) Nr. 43, S. 2267-2270.

196. Sakamaki H, Ikeda S, Ikegami N: **Pharmacoeconomic evaluation of oseltamivir as prophylaxis against influenza infection**. In: Yakugaku Zasshi-Journal of the Pharmaceutical Society of Japan 124 (2004) Nr. 4, S. 207-216.

197. Sander B, Gyldmark M, Bergemann R, Garrison L: **Post-exposure influenza prophylaxis with oseltamivir: Cost-effectiveness and cost-utility in families in the UK**. In: i V(2003).

198. Sander B, Gyldmark M, Bergemann R, Garrison L: **Post-exposure influenza prophylaxis with oseltamivir: Cost-effectiveness and cost-utility in families in the UK**. In: i V(2003).

199. Sander B, Gyldmark M, Bergemann R, Garrison L: **Post-exposure influenza prophylaxis with oseltamivir: Cost-effectiveness and cost-utility in families in the UK**. In: i V(2003).

200. Sander B, Gyldmark M, Bergemann R, Garrison L: **Post-exposure influenza prophylaxis with oseltamivir: Cost-effectiveness and cost-utility in families in the UK**. In: i V(2005).

201. Sander B, Gyldmark M, Morris J, Bergemann R: **Influenza treatment with oseltamivir: Costs and benefits for the individual as well as for society**. In: International Journal of Antimicrobial Agents 19 (2002) Nr. Supplement 1, S. S22-S23.

202. Scheifele DW, Duval B, Russell ML, Warrington R, DeSerres G, Skowronski DM et al.: **Ocular and respiratory symptoms attributable to inactivated split influenza vaccine: Evidence from a controlled trial involving adults**. In: Clinical Infectious Diseases 36 (2003) Nr. 7, S. 850-857.

203. Schilling M, Povinelli L, Krause P, Gravenstein M, Ambrozaitis A, Jones HH et al.:**Efficacy of zanamivir for chemoprophylaxis of nursing home influenza outbreaks**. In: Vaccine 16 (1998) Nr. 18, S. 1771-1774.

204. Schmidt AC: **Antiviral therapy for influenza: a clinical and economic comparative review**. In: Drugs 64 (2004) Nr. 18, S. 2031-2046.

205. Schulz KF, Chalmers I, Hayes RJ, Altman DG: **Empirical-Evidence of Bias - Dimensions of Methodological Quality Associated with Estimates of Treatment Effects in Controlled Trials**. In: JAMA 273 (1995) Nr. 5, S. 408-412.

206. Schwarzinger M, Lacombe K, Carrat F: **Economic evaluations of neuraminidase inhibitors to control influenza**. In: Expert Review of Pharmacoeconomics and Outcomes Research 3 (2003) Nr. 2, S. 147-158.

207. Scuffham PA, West PA: **Economic evaluation of strategies for the control and management of influenza in Europe**. In: Vaccine 20 (2002), S. 2562-2578.

208. Sener M, Gursel G, Turktas H: **Effects of inactivated influenza virus vaccination on bronchial reactivity symptom scores and peak expiratory flow variability in patients with asthma**. In: J Asthma 36 (1999) Nr. 2, S. 165-169.

209. Shijubo N, Yamada G, Takahashi M, Tokunoh T, Suzuki T, Abe S: **Experience with oseltamivir in the control of nursing home influenza a outbreak**. In: Intern Med 41 (2002) Nr. 5, S. 366-370.

210. Simonsen L, Clarke MJ, Williamson GD, Stroup DF, Arden NH, Schonberger LB: **The impact of influenza epidemics on mortality: introducing a severity index**. In: Am J Public Health 87 (1997) Nr. 12, S. 1944-1950.

211. Simonsen L, Fukuda K, Schonberger LB, Cox NJ: **The impact of influenza epidemics on hospitalizations**. In: J Infect Dis 181 (2000) Nr. 3, S. 831-837.

212. Singh S, Barghoorn J, Bagdonas A, Adler J, Treanor J, Kinnersley N et al.: **Clinical benefits with oseltamivir in treating influenza in adult populations: Results of a pooled and subgroup analysis**. In: Clin Drug Invest 23 (2003) Nr. 9, S. 561-569.

213. Smith GD, Egger M: **Meta-analysis. Unresolved issues and future developments**. In: BMJ 316 (1998) Nr. 7126, S. 221-225.

214. Smith KJ, Roberts MS: **Cost-effectiveness of newer treatment strategies for influenza**. In: The American journal of medicine 113 (2002) Nr. 4, S. 300-307.

215. Stange KC, Little DW, Blatnik B: **Adverse reactions to amantadine prophylaxis of influenza in a retirement home**. In: J Am Geriatr Soc 39 (1991) Nr. 7, S. 700-705.

216. Stange KC, Little DW, Blatnik B: **Adverse reactions to amantadine prophylaxis of influenza in a retirement home**. In: J Am Geriatr Soc 39 (1991) Nr. 7, S. 700-705.

217. Staynor K, Foster G, McArthur M, McGeer A, Petric M, Simor AE: **Influenza A outbreak in a nursing home: the value of early diagnosis and the use of amantadine hydrochloride**. In: Can J Infect Control 9 (1994) Nr. 4, S. 109-111.

218. Stephenson I, Nicholson KG: **Influenza: vaccination and treatment**. In: Eur Respir J 17 (2001) Nr. 6, S. 1282-1293.

219. Sugaya N, Nerome K, Ishida M, Nerome R, Nagae M, Takeuchi Y et al.: **Impact of influenza virus infection as a cause of pediatric hospitalization**. In: J Infect Dis 165 (1992) Nr. 2, S. 373-375.

220. Sullivan-Bolyai JZ, Corey L: **Epidemiology of Reye syndrome**. In: Epidemiol Rev 3 (1981), S. 1-26.

221. Szucs T: **The socio-economic burden of influenza**. In: The Journal of antimicrobial chemotherapy 44 Suppl B (1999), S. 11-15.

222. Szucs T, Behrens M, Volmer T: **Costs of influenza in Germany 1996 - a cost-of-illness study**. In: Medizinische Klinik 96 (2001) Nr. N2, S. 63-70.

223. Thompson WW, Shay DK, Weintraub E, Brammer L, Bridges CB, Cox NJ et al.: **Influenza-associated hospitalizations in the United States**. In: JAMA 292 (2004) Nr. 11, S. 1333-1340.

224. Thompson WW, Shay DK, Weintraub E, Brammer L, Cox N, Anderson LJ et al.: **Mortality associated with influenza and respiratory syncytial virus in the United States**. In: JAMA 289 (2003) Nr. 2, S. 179-186.

225. Tominack RL, Hayden FG: **Rimantadine hydrochloride and amantadine hydrochloride use in influenza A virus infections**. In: Infect Dis Clin North Am 1 (1987) Nr. 2, S. 459-478.

226. Treanor JJ, Hayden FG, Vrooman PS, Barbarash R, Bettis R, Riff D et al.: **Efficacy and safety of the oral neuraminidase inhibitor oseltamivir in treating acute influenza: a randomized controlled trial. US Oral Neuraminidase Study Group.** In: JAMA 283 (2000) Nr. 8, S. 1016-1024.

227. Turner D, Wailoo A, Nicholson K, Cooper N, Sutton A, Abrams K: **Systematic review and economic decision modelling for the prevention and treatment of influenza A and B**. In: Health technology assessment: HTA / NHS R&D HTA Programme 7 (2003) Nr. 35.

228. Uhnoo I, Linde A, Pauksens K, Lindberg A, Eriksson M, Norrby R: **Treatment and prevention of influenza: Swedish recommendations**. In: Scand J Infect Dis 35 (2003) Nr. 1, S. 3-11.

229. Uyeki TM: **Influenza diagnosis and treatment in children: a review of studies on clinically useful tests and antiviral treatment for influenza**. In: Pediatr Infect Dis J 22 (2003) Nr. 2, S. 164-177.

230. Van Elden LJ, Van Essen GA, Boucher CA, Van Loon AM, Nijhuis M, Schipper P et al.: **Clinical diagnosis of influenza virus infection: evaluation of diagnostic tools in general practice**. In: Br J Gen Pract 51 (2001) Nr. 469, S. 630-634.

231. Van Voris LP, Betts RF, Hayden FG, Christmas WA, Douglas RG, Jr.: **Successful treatment of naturally occurring influenza A / USSR / 77 H1N1**. In: JAMA 245 (1981) Nr. 11, S. 1128-1131.

232. Verel D, Warrack AJ, Potter CW, Ward C, Rickards DF: **Observations on the A2 England influenza epidemic: a clinicopathological study**. In: Am Heart J 92 (1976) Nr. 3, S. 290-296.

233. Vogel G, Lange W: **Influenza - neue diagnostische und therapeutische Chancen.** Stuttgart: Thieme, 2000.

234. Watanabe A, Kobayashi M: **Socioeconomic analysis of oseltamivir for influenza patients**. In: Japanese Journal of Chemotherapy 49 (2001) Nr. 2, S. 95-102.

235. Welliver R, Monto AS, Carewicz O, Schatteman E, Hassman M, Hedrick J et al.: **Effectiveness of oseltamivir in preventing influenza in household contacts: a randomized controlled trial.** In: JAMA 285 (2001) Nr. 6, S. 748-754.

(236) Wheeler JG: **New modalities for preventing and treating influenza**. In: Seminars in pediatric infectious diseases 12 (2001) Nr. 3, S. 235-245.

(237) Whitley RJ, Hayden FG, Reisinger KS, Young N, Dutkowski R, Ipe D et al.: **Oral oseltamivir treatment of influenza in children.** In: Pediatr Infect Dis J 20 (2001) Nr. 2, S. 127-133.

(238) WHO: **Influenza**. Fact sheet N°211 (2003).

(239) Williamson JC, Pegram PS: **Respiratory distress associated with zanamivir**. In: N Engl J Med 342 (2000) Nr. 9, S. 661-662.

(240) Wingfield WL, Pollack D, Grunert RR: **Therapeutic efficacy of amantadine HCl and rimantadine HCl in naturally occurring influenza A2 respiratory illness in man**. In: N Engl J Med 281 (1969) Nr. 11, S. 579-584.

(241) Wutzler P, Kossow KD, Lode H, Ruf B, Scholz H, Vogel GE: **Antivirale Therapie und Prophylaxe der Influenza. Empfehlungen der Konsensuskonferenz der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V. (PEG) und der Deutschen Vereinigung zur Bekämpfung der Viruskrankheiten e.V. (DVV)**. In: Chemother J 12 (2003), S. 1-3.

(242) Zambon M, Hays J, Webster A, Newman R, Keene O: **Diagnosis of influenza in the community: relationship of clinical diagnosis to confirmed virological, serologic, or molecular detection of influenza**. In: Arch Intern Med 161 (2001) Nr. 17, S. 2116-2122.

(243) Zlydnikov DM, Kubar OI, Kovaleva TP, Kamforin LE: **Study of rimantadine in the USSR: a review of the literature**. In: Rev Infect Dis 3 (1981) Nr. 3, S. 408-421.

7.2 Bewertete Literatur

Medizinische bewertete Literatur

1. The MIST (Management of Influenza in the Southern Hemisphere Trialists) Study Group: **Randomised trial of efficacy and safety of inhaled zanamivir in treatment of influenza A and B virus infections.** In: Lancet (1998), 352, 9144, S. 1877-1881.

2. Boivin G, Goyette N, Hardy I, Aoki F, Wagner A, Trottier S: **Rapid antiviral effect of inhaled zanamivir in the treatment of naturally occurring influenza in otherwise healthy adults.** In: J Infect Dis (2000), 181, 4, S. 1471-1474.

3. Burls A, Clark W, Stewart T et al.: **Zanamivir for the treatment of influenza in adults: A systematic review and economic evaluation.** HTA 2002; 6(9):77p.

4. Cooper NJ, Sutton AJ, Abrams KR, Wailoo A, Turner D, Nicholson KG: **Effectiveness of neuraminidase inhibitors in treatment and prevention of influenza A and B: systematic review and meta-analyses of randomised controlled trials.** In: BMJ (2003), 326, 7401, S. 1235-1240.

5. Hayden FG, Osterhaus AD, Treanor JJ et al.: **Efficacy and safety of the neuraminidase inhibitor zanamivir in the treatment of influenzavirus infections. GG167 Influenza Study Group.** In: N Engl J Med (1997), 337, 13, S. 874-880.

6. Hayden FG, Gubareva LV, Monto AS et al.: **Inhaled zanamivir for the prevention of influenza in families.** In: N Engl J Med (2000a), 343, 18, S. 1282-1289.

7. Hedrick JA, Barzilai A, Behre U et al.: **Zanamivir for treatment of symptomatic influenza A and B infection in children five to twelve years of age: a randomized controlled trial.** In: Pediatr Infect Dis J (2000), 19, 5, S. 410-417.

8. Ison MG, Gnann JW, Jr., Nagy-Agren S et al.: **Safety and efficacy of nebulized zanamivir in hospitalized patients with serious influenza.** In: Antivir Ther (2003) 8, 3, S. 183-190.

9. Jefferson T, Demicheli V, Deeks J, Rivetti D: **Neuraminidase inhibitors for preventing and treating influenza in healthy adults.** In: Cochrane Database of Systematic Reviews 2003 (Issue 4), Art. No.: CD001265.

10. Kaiser L, Henry D, Flack NP, Keene O, Hayden FG: **Short-term treatment with zanamivir to prevent influenza: results of a placebo-controlled study.** In: Clin Infect Dis (2000a), 30, 3, S. 587-589.

11. Kaiser L, Keene ON, Hammond JM, Elliott M, Hayden FG: **Impact of zanamivir on antibiotic use for respiratory events following acute influenza in adolescents and adults.** In: Arch Intern Med (2000b), 160, 21, S. 3234-3240.

12. Kaiser L, Wat C, Mills T, Mahoney P, Ward P, Hayden F: **Impact of oseltamivir treatment on influenza-related lower respiratory tract complications and hospitalizations.** In: Arch Intern Med (2003) 163, 14, S. 1667-1672.

13. Lalezari J, Campion K, Keene O, Silagy C: **Zanamivir for the treatment of influenza A and B infection in high-risk patients: A pooled analysis of randomized controlled trials.** In: Arch Intern Med (2001), 161, 2, S. 212-217

14. Li L, Cai B, Wang M, Zhu Y: **A double-blind, randomized, placebo-controlled multicenter study of oseltamivir phosphate for treatment of influenza infection in China.** In: Chin Med J (2003) 116, 1, S. 44-48.

15. Li LY, Cai BQ, Wang MZ, Zhu YY: **A multicenter study of efficacy and safety of oseltamivir in treatment of naturally acquired influenza.** In: Chin J Intern Med (2001) 40, 12, S. 838-842.

16. Makela MJ, Pauksens K, Rostila T et al.: **Clinical efficacy and safety of the orally inhaled neuraminidase inhibitor zanamivir in the treatment of influenza: a randomized, double-blind, placebo-controlled European study.** In: J Infect (2000) 40, 1, S. 42-48.

17. Matheson NJ, Symmonds-Abrahams M, Sheikh A, Shepperd S, Harnden A: **Neuraminidase inhibitors for preventing and treating influenza in children.** In: Cochrane Database of Systematic Reviews 2003 (Issue 2004 / 3) CD002744.

18. Matsumoto K, Ogawa N, Nerome K et al.: **Safety and efficacy of the neuraminidase inhibitor zanamivir in treating influenza virus infection in adults: results from Japan.** GG167 Group. In: Antivir Ther (1999), 4, 2, S. 61-68.

19 Monto AS, Fleming DM, Henry D et al.: **Efficacy and safety of the neuraminidase inhibitor zanamivirin the treatment of influenza A and B virus infections.** In. J Infect Dis (1999), 180(2), S. 254-261.

20. Monto AS, Webster A, Keene O: **Randomized, placebo-controlled studies of inhaled zanamivir in the treatment of influenza A and B: pooled efficacy analysis.** In: J Antimicrob Ther (1999), 44 Suppl B:23-29.

21. Monto AS, Moult AB, Sharp SJ: **Effect of zanamivir on duration and resolution of influenza symptoms.** In: Clin Therap (2000), 22(11), S. 1294-1305.

22. Monto AS, Pichichero ME, Blanckenberg SJ et al.: **Zanamivir prophylaxis: an effective strategy for the prevention of influenza types A and B within households.** In: J Infect Dis (2002), 186(11), S. 1582-1588.

23. Murphy KR, Eivindson A, Pauksens K et al.: **Efficacy and safety of inhaled zanamivir for the treatment of influenza in patients with asthma or chronic obstructive pulmonary disease: A double-blind, randomised, placebo-controlled, multicentre study.** In: Clin Drug Invest (2000), 20(5), S. 337-349.

24. Nicholson KG, Aoki FY, Osterhaus ADME et al.: **Efficacy and safety of oseltamivir in treatment of acute influenza: A randomised controlled trial.** In: Lancet (2000), 355(9218), S. 1845-1850.

25. Osterhaus ADME, Hedrick JA, Henrickson KJ, Makela MJ, Webster A, Keene ON: **Clinical efficacy of inhaled zanamivir for the treatment of patients with influenza B virus infection: A pooled analysis of randomised, placebo-controlled studies.** In: Clin Drug Invest (2000), 20(4), S. 223-228.

26. Puhakka T, Lehti H, Vainionpaa R et al.: **Zanamivir: a significant reduction in viral load during treatment in military conscripts with influenza.** In: Scand J Infect Dis (2003), 35(1), S. 52-58.

27. Singh S, Barghoorn J, Bagdonas A et al.: **Clinical benefits with oseltamivir in treating influenza in adult populations: Results of a pooled and subgroup analysis.** In: Clin Drug Invest (2003), 23(9), S. 561-569.

28. Treanor JJ, Hayden FG, Vrooman PS et al.: **Efficacy and safety of the oral neuraminidase inhibitor oseltamivir in treating acute influenza: A randomized controlled trial.** In: JAMA (2000), 283(8), S. 1016-1024.

29. Turner D, Wailoo A, Nicholson K, Cooper N, Sutton A, Abrams K: **Systematic review and economic decision modelling for the prevention and treatment of influenza A and B.** Health technology assessment. HTA / NHS R&D HTA Programme 2003, 7(35), S. iii-iv, xi.

30. Welliver R, Monto AS, Carewicz O et al.: **Effectiveness of oseltamivir in preventing influenza in household contacts: a randomized controlled trial.** In: JAMA (2001), 285(6), S. 748-754.

31. Whitley RJ, Hayden FG, Reisinger KS et al.: **Oral oseltamivir treatment of influenza in children.** In: Pediatr J Infect Dis (2001), 20(2), S. 127-133.

Bewertete ökonomische Literatur

1. Armstrong EP, Khan ZM, Perry AS, Hons MA, Perri LR: **The cost effectiveness of zanamivir and oseltamivir for influenza treatment.** In: Formulary (2000), 35(12), S. 979-989.

2. Brady B, McAuley L, Shukla VK: **Economic evaluation of Zanamivir for the treatment of influenza.** Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment 2001, Technology Report Nr. 13.

3. Burls A, Clark W, Stewart T, Preston C, Bryan S, Jefferson T et al.: **Zanamivir for the treatment of influenza in adults: a systematic review and economic evaluation.** In: HTASF| (2002), 6(9), S. 1-87.

4. Griffin AD, Perry AS, Fleming DM: **Cost-effectiveness analysis of inhaled zanamivir in the treatment of influenza A and B in high-risk patients.** In: PARME| (2001), 19(3), S. 293-301.

5. Husereau DR, Brady B, McGeer A: **Oseltamivir for the treatment of suspected influenza: a clinical and economic assessment.** Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment 2001. Technology Report Nr. 21.

6. Mauskopf JA, Cates SC, Griffin AD, Neighbors DM, Lamb SC, Rutherford C: **Cost effectiveness of zanamivir for the treatment of influenza in a high risk population in Australia.** In: PARME| (2000), 17(6), S. 611-620.

7. O'Brien BJ, Goeree R, Blackhouse G, Smieja M, Loeb M: **Oseltamivir for treatment of influenza in healthy adults: pooled trial evidence and cost-effectiveness model for Canada.** In: VIHLFM| (2003), 6(2), S. 116-125.

8. Reisinger K, Greene G, Aultman R, Sander B, Gyldmark M: **Effect of influenza treatment with oseltamivir on health outcome and costs in otherwise healthy children.** In: Clinical Drug Investigation (2004), 24(7), S. 395-407.

9. Rothberg MB, Bellantonio S, Rose DN: **Management of influenza in adults older than 65 years of age: cost-effectiveness of rapid testing and antiviral therapy.** In: AIMEAS| (2003), 139(5 Pt 1), S. 321-329.

10. Rothberg MB, He S, Rose DN: **Management of influenza symptoms in healthy adults.** In: JGIMEJ| (2003), 18(10), S. 808-815.

11. Sander B, Gyldmark M, Bergemann R, Garrison L: **Post-exposure influenza prophylaxis with oseltamivir: Cost-effectiveness and cost-utility in families in the UK.** i V 2005.

12. Scuffham PA, West PA: **Economic evaluation of strategies for the control and management of influenza in Europe**. In: Vaccine 20 (2002), S. 2562-2578.

13. Smith KJ, Roberts MS: **Cost-effectiveness of newer treatment strategies for influenza.** In: AJMEAZ| (2002), 113(4), S. 300-307.

14. Turner D, Wailoo A, Nicholson K, Cooper N, Sutton A, Abrams K: **Systematic review and economic decision modelling for the prevention and treatment of influenza A and B.** In: HTASF| (2003), 7(35).

7.3 Ausgeschlossene Literatur

a. RCT / systematische Übersichtsarbeiten

1. Aoki FY, Fleming DM, Griffin AD, Lacey LA, Edmundson S: **Impact of zanamivir treatment on productivity, health status and healthcare resource use in patients with influenza.** In: Pharmacoeconomics (2000), 17(2), S. 187-195.

2. Belshe RB, Hayden F, Carewicz O et al.: **Effectiveness of oral oseltamivir in preventing spread of influenza-like illness in households with proven influenza.** Abstracts of the Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy 2001, 41, S. 289.

3. Calfee DP, Peng AW, Cass LM, Lobo M, Hayden FG: **Safety and efficacy of intravenous zanamivir in preventing experimental human influenza A virus infection.** In: Antimicrob Agents Chemother (1999), 43(7), S. 1616-1620.

4. Calfee DP, Peng AW, Hussey EK, Lobo M, Hayden FG: **Safety and efficacy of once daily intranasal zanamivir in preventing experimental human influenza A infection.** In: Antivir Ther (1999), 4(3), S. 143-149.

5. Cass LM, Gunawardena KA, Macmahon MM, Bye A: **Pulmonary function and airway responsiveness in mild to moderate asthmatics given repeated inhaled doses of zanamivir.** In: Respir Med (2000), 94(2), S. 166-173

6. Demicheli V, Jefferson T, Rivetti D, Deeks J: **Prevention and early treatment of influenza in healthy adults.** In: Vaccine (2000), 18(11-12), S. 957-1030.

7. Diggory P, Fernandez C, Humphrey A, Jones V, Murphy M: **Comparison of elderly people's technique in using two dry powder inhalers to deliver zanamivir: randomised controlled trial.** In: BMJ (2001), 322(7286), S. 577-579.

8. Fritz RS, Hayden FG, Calfee DP et al.: **Nasal cytokine and chemokine responses in experimental influenza A virus infection: results of a placebo-controlled trial of intravenous zanamivir treatment.** In: J Infect Dis (1999), 180(3), S. 586-593.

9. Gravenstein S, Drinka P, Osterweil D et al.: **A multicenter prospective double-blind randomized controlled trial comparing the relative safety and efficacy of zanamivir to rimantadine for nursing home influenza outbreak control.** Abstracts of the Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy 2000, 40, S. 270.

10. Hayden FG, Treanor JJ, Betts RF, Lobo M, Esinhart JD, Hussey EK: S**afety and efficacy of the neuraminidase inhibitor GG167 in experimental human influenza.** In: JAMA (1996), 275(4), S. 295-299.

11. Hayden FG, Atmar RL, Schilling M et al.: **Use of the selective oral neuraminidase inhibitor oseltamivir to prevent influenza.** In: N Engl J Med (1999), 341(18), S. 1336-1343.

12. Hayden FG, Treanor JJ, Fritz RS et al.: **Use of the oral neuraminidase inhibitor oseltamivir in experimental human influenza: randomized controlled trials for prevention and treatment.** In: JAMA (1999), 282(13), S. 1240-1246.

13. Hayden FG, Atmar RL, Schilling M, Nichol KL: **Oseltamivir once or twice daily safely prevented influenza: Commentary.** In: Evidence Based Med (2000), 5(3), S. 81.

14. Hayden FG, Jennings L, Robson R et al.: **Oral oseltamivir in human experimental influenza B infection.** In: Antivir Ther (2000), 5(3), S. 205-213.

15. Hayden FG, Treanor JJ, Qu R, Fowler C: **Safety and Efficacy of an Oral Neuraminidase Inhibitor RWJ-270201 in Treating Experimental Influenza A and B in Healthy Adult Volunteers.** In: Abstracts of the Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy 2000, 40, S. 270.

16. Hayden FG, Belshe R, Villanueva C et al.: **Management of influenza in households: a prospective, randomized comparison of oseltamivir treatment with or without postexposure prophylaxis.** In: J Infect Dis (2004), 189(3), S. 440-449.

17. Husereau DR: **Do neuraminidase inhibitors prevent influenza?** In: Iss Emerging Health Technol (2001), 27, S. 1-4.

18. Ison MG, Gnann J, Treanor J et al.: **Phase II study of the safety and efficacy of nebulized zanamivir in patients with serious influenza virus infections.** Abstracts of the Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy 2001, 41, S. 289.

19. Kaiser L, Ward P, Mahoney P, Hayden FG: **Oral oseltamivir reduces complications and hospitalizations resulting from influenza infection: A meta-analysis.** In: Intern J Antimicrob Agents (2001), 17(Supplement 1), S. S117.

20. Kashiwagi S, Kudoh S, Watanabe A, Yoshimura I: **[Efficacy and safety of the selective oral neuraminidase inhibitor oseltamivir for prophylaxis against influenza—placebo-controlled double-blind multicenter phase III trial]. [Japanese].** In: Kansenshogaku Zasshi – J Jap Assoc Infect Dis (2000), 74(12), S. 1062-1076.

21. Kashiwagi S, Kudoh S, Watanabe A, Yoshimura I: **[Clinical efficacy and safety of the selective oral neuraminidase inhibitor oseltamivir in treating acute influenza—placebo-controlled double-blind multicenter phase III trial]. [Japanese].** In: Kansenshogaku Zasshi - J Jap Assoc Infect Dis (2000), 74(12), S. 1044-1061.

22. Markovski V, Milenkovic Z, Dimzova M, Tosevski B: **Clinical experience in the treatment of flu patients with oseltamivir during the interpandemic period.** In: Probl Infect Paras Dis (2002), 30(2), S. 21-22.

23. Monto AS, Robinson DP, Herlocher ML, Hinson JM, Jr., Elliott MJ, Crisp A: **Zanamivir in the prevention of influenza among healthy adults: a randomized controlled trial.** In: JAMA (1999), 282(1), S. 31-35.

24. NHS: **Oseltamivir for the treatment of suspected influenza: a clinical and economic assessment (Structured abstract).** Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness 2003 (Issue 2004 / 3):DA20028080.

25. NHS: **Zanamivir for the treatment of influenza in adults: a systematic review and economic evaluation (Structured abstract).** Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness 2003 (Issue 2004 / 3):DA20028442.

26. Peters PH, Jr., Gravenstein S, Norwood P et al.: **Long-term use of oseltamivir for the prophylaxis of influenza in a vaccinated frail older population.[see comment].** In: J Am Geriatr Soc (2001), 49(8), S. 1025-1031.

27. Tan W, Hou J, Chen XY, Xiong H, Li XQ, Zhang HL: **A Randomized, Double-blinded and Controlled Clinical Evaluation of Oseltamivir in the Treatment of Influenza.** In: Clin Med J China (2002), 9(5), S. 528-531.

b. Sonstige

1. **Get set for zanamivir prescriptions.** In: Pharmac J (2002), 268(7184), S. 165.

2. **Oseltamivir – Das erste Medikament zur Behandlung der Grippe.** In: Deutsche Apotheker Z (2000), 140(32), S. 35-36.

3. **Zanamivir for flu prevention: A breath of fresh air?** In: Hospital Pract (1999), 34(10), S. 27.

4. **Concerns raised over use of zanamivir.** In: Pharmac J (2001), 266(7136), S. 242.

5. **A NICE job and somebody’s got to do it.** In: Pharmac J (2001), 267(7171), S. 591-592.

6. **Zanamivir: new preparation. No tangible progress against influenza.** In: Prescire Intern (2000), 9(45), S. 199-202.

7. **Zanamivir: no noticeable progress against influenza.** In: Can Fam Phys (2000), 46, S. 2003-2008.

8. **2001 USPHS / IDSA guidelines for the prevention of opportunistic infections in persons infected with human immunodeficiency virus.** In: HIV Clin Trials (2001), 2(6), S. 493-525.

9. **A bad bout of flu for zanamivir.** In: Prescrire Intern (2001), 10(51), S. 2.

10. **An eye on the markets.** In: Curr Drug Discov (Feb. 2002), S. 49-50.

11. **Oseltamivir for influenza.** In: Drug Therapeutic Bullet (2002), 40(12), S. 89-91.

12. **Quarterly communicable disease review April to June 2002.** In: J Publ Health Med (2002), 24(4), S. 334-340.

13. **Review literature: general infectious diseases.** In: Infect Dis Clin Pract (2002), 11(2), S. 90-97.

14. **An antiviral agent with little impact on influenza.** In: Pescrire Intern (2003), 12(65), S. 85-88.

15. **Options for managing influenza are increasing.** In: Drugs Ther Perspect (2004), 17(11), S. 12-15.

16. **Antiviral agent: Zanamivir.** In: Manufact Chemist (1999), 70(8), S. 24.

17. **Guidance on the use of zanamivir, oseltamivir and amantadine for the treatment of influenza.** National Institute for Clinical Excellence (Great Britain), 2003.

18. **Why not zanamivir?** In: Drug Therapeutic Bullet (2001), 39(2), S. 9-10.

19. **Konsensusempfehlungen zur Influenza-Therapie.** So setzen Sie die neuen Grippemittel richtig ein. In: MMW Fortschr Med (2003), 145(1-2), S. 14.

20. **Zanamivir: a second look. Still no tangible impact on influenza.** In: Prescrire Intern (2001), 10(56), S. 175-177.

21. **Zanamivir for influenza.** In: Drug Therapeutic Bullet (1999), 37(11), S. 81-84.

22. **Oseltamivir: new preparation.** An antiviral agent with little impact on influenza. In: Prescrire Intern (2003), 12(65), S. 85-88.

23. **New antiviral available to treat influenza.** In: Pharmac J (2002), 269(7223), S. 667.

24. **Quarterly communicable disease review October to December 2000: From the PHLS communicable disease surveillance centre.** In: J Publ Health Med (2001), 23(2), S. 159-163.

25. Abed Y, Bourgault AM, Fenton RJ et al.: **Characterization of 2 influenza A(H3N2) clinical isolates with reduced susceptibility to neuraminidase inhibitors due to mutations in the hemagglutinin gene.** In: J Infect Dis (2002), 186(8), S. 1074-1080.

26. Alagiriswami A, Cheeseman SH: **Influenza and HIV: Case report and review of potential interactions.** In: AIDS Pat Care STD (2001), 15(11), S. 561-565.

27. Aoki FY, Macleod MD, Paggiaro P et al.: **Early administration of oral oseltamivir increases the benefits of influenza treatment.** In: J Antimicrob Chemother (2003), 51(1), S. 123-129.

28. Armstrong EP, Khan ZM, Perry AS, Hons MA, Perri LR: **The cost effectiveness of zanamivir and oseltamivir for influenza treatment.** In: Formulary (2000), 35(12), S. 979-989.

29. Arulanandam BP, O'Toole M, Metzger DW: **Intranasal interleukin-12 is a powerful adjuvant for protective mucosal immunity.** In: J Infect Dis (1999), 180(4), S. 940-949.

30. Arulanandam BP, Raeder RH, Nedrud JG, Bucher DJ, Le J, Metzger DW: **IgA immunodeficiency leads to inadequate Th cell priming and increased susceptibility to influenza virus infection.** In: J Immunol (2001), 166(1), S. 226-231.

31. Babai I, Barenholz Y, Zakay-Rones Z et al.: **A novel liposomal influenza vaccine (INFLUSOME-VAC) containing hemagglutinin-neuraminidase and IL-2 or GM-CSF induces protective anti-neuraminidase antibodies cross-reacting with a wide spectrum of influenza A viral strains.** In: Vaccine (2001), 20(3-4), S. 505-515.

32. Bacon A, Makin J, Sizer PJ et al.: **Carbohydrate biopolymers enhance antibody responses to mucosally delivered vaccine antigens.** In: Infect Immunity (2000), 68(10), S. 5764-5770.

33. Bantia S, Parker CD, Ananth SL et al.: **Comparison of the anti-influenza virus activity of RWJ-270201 with those of oseltamivir and zanamivir.** In: Antimicrob Agents Chemother 2001), 45(4), S. 1162-1167.

34. Bardsley-Elliot A, Noble S: **Oseltamivir.** In: Drugs (1999), 58(5), S. 851-860.

35. Barman S, Ali A, Hui EW, Adhikary L, Nayak DP: **Transport of viral proteins to the apical membranes and interaction of matrix protein with glycoproteins in the assembly of influenza viruses.** In: Virus Res (2001), 77(1), S. 61-69.

36. Barnett D: **Clinical effectiveness and cost effectiveness of zanamivir (Relenza): translating the evidence into clinical practice, a National Institute for Clinical Excellence view.** In: Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci (2001), 356(1416), S. 1899-1903.

37. Bartlett JG: **Update in infectious diseases.** In: Ann Intern Med (1999), 131(4), S. 273-280.

38. Beck LH: **Update in preventive medicine.** In: Ann Intern Med (2001), 134(2), S. 128-135.

39. Ben Yehuda A, Joseph A, Barenholz Y et al.: **Immunogenicity and safety of a novel IL-2-supplemented liposomal influenza vaccine (INFLUSOME-VAC) in nursing-home residents.** In: Vaccine (2003), 21(23), S. 3169-3178.

40. Ben Yehuda A, Joseph A, Zeira E et al.: **Immunogenicity and safety of a novel liposomal influenza subunit vaccine (INFLUSOME-VAC) in young adults.** In: J Med Virol (2003), 69(4), S. 560-567.

41. Bender BS: **Review: Amantadine and rimantadine effectively prevent and treat influenza in healthy adults, but rimantadine is better tolerated.** In: Evidence Based Med (1999), 4(6), S. 184.

42. Berard V, Lesniewska E, Andres C, Pertuy D, Laroche C, Pourcelot Y: **Dry powder inhaler: Influence of humidity on topology and adhesion studied by AFM.** In: Int J Pharm (2002), 232(1-2), S. 213-224.

43. Boivin G, Coulombe Z, Wat C: **Quantification of the influenza virus load by real-time polymerase chain reaction in nasopharyngeal swabs of patients treated with oseltamivir.** In: J Infect Dis (2003), 188(4), S. 578-580.

44. Boivin G, Osterhaus AD, Gaudreau A, Jackson HC, Groen J, Ward P: **Role of picornaviruses in flu-like illnesses of adults enrolled in an oseltamivir treatment study who had no evidence of influenza virus infection.** In: J Clin Microbiol (2002), 40(2), S. 330-334.

45. Bower AC: **Review of circulars and official publications.** In: Hospital Pharmacist (2001), (8 / 1), S. 4.

46. Bower DJ, Slawson JG: **Zanamivir in the prevention of influenza among healthy adults.** In: J Family Pract (1999), 48(10), S. 748.

47. Bowles SK, Lee W, Simor AE et al.: **Use of oseltamivir during influenza outbreaks in Ontario nursing homes, 1999-2000.** In: J Am Geriatr Soc (2002), 50(4), S. 608-616.

48. Bricaire F, Cohen JM, Jacquet M, Boucot I, Nicolas M: **Patient perspective on zanamivir in the treatment of influenza.** In: Int J Clin Pract (2002), 56(1), S. 7-10.

49. Brooks MJ, Sasadeusz JJ, Tannock GA: **Antiviral chemotherapeutic agents against respiratory viruses: where are we now and what's in the pipeline?** In: Curr Opin Pulm Med (2004), 10(N3), S. 197-203.

50. Brown MG, Hicks V, Tett S: **Change and stability in the Canadian healthcare system.** In: Exp Rev Pharmacoeconom Outc Res (2002), 2(4), S. 309-312.

51. Brydak LB, Denys A: **The evaluation of humoral response and the clinical evaluation of a risk-group patients' state of health after administration of the homeopathic preparation Gripp-Heel during the influenza epidemic season 1993 / 94.** In: Int Rev Allergology Clin Immunol (1999), 5(4), S. 223-227.

52. Brydak LB, Roszkowska-Blaim M, Machala M, Leszczynska B, Sieniawska M: **Immunological response to influenza vaccination in children with renal failure.** In: Nephrol Dial Transplant (2001), 16(3), S. 643-644.

53. Burger RA, Billingsley JL, Huffman JH, Bailey KW, Kim CU, Sidwell RW: **Immunological effects of the orally administered neuraminidase inhibitor oseltamivir in influenza virus-infected and uninfected mice.** In: Immunopharmacol (2000), 47(1), S. 45-52.

54. Cada DJ, Baker DE, Levien T: **Oseltamivir.** In: Hospital Pharm (2000), 35(3), S. 275-283.

55. Carr J, Ives J, Kelly L et al.: **Influenza virus carrying neuraminidase with reduced sensitivity to oseltamivir carboxylate has altered properties in vitro and is compromised for infectivity and replicative ability in vivo.** In: Antivir Res (2002), 54(2), S. 79-88.

56. Caserta MT, Hall CB: **Antiviral agents for influenza.** In: Pediatr Annals (2000), 29(11), S. 704-711.

57. Cass LM, Brown J, Pickford M, Fayinka S, Bye A et al.: **Pharmacoscintigraphic evaluation of lung deposition of inhaled zanamivir in healthy volunteers.** In: Clin Pharmacokinetics (1999) 36, Suppl 1, S. 21-31.

58. Cass LM, Efthymiopoulos C, Bye A: **Pharmacokinetics of zanamivir after intravenous, oral, inhaled or intranasal administration to healthy volunteers.** In: Clin Pharmacokinetics (1999), 36 Suppl 1, S. 1-11.

59. Chapple KJ, Hendrick AE, McCarthy MW: **Zanamivir in the treatment and prevention of influenza.** In: Ann Pharmacother (2000), 34(6), S. 798-801.

60. Cheer SM, Wagstaff AJ: **Spotlight on zanamivir in influenza.** American journal of respiratory medicine: drugs, devices, and other interventions (2002), 1(2), S. 147-152.

61. Cheer SM, Wagstaff AJ: **Zanamivir: an update of its use in influenza.** In: Drugs (2002), 62(1), S. 71-106.

62. Chen Z, Matsuo K, Asanuma H et al.: **Enhanced protection against a lethal influenza virus challenge by immunization with both hemagglutinin- and neuraminidase-expressing DNAs.** In: Vaccine (1999), 17(7-8), S. 653-659.

63. Chen Z, Kadowaki SE, Hagiwara Y et al.: **Cross-protection against a lethal influenza virus infection by DNA vaccine to neuraminidase.** In: Vaccine (2000), 18(28), S. 3214-3222.

64. Chen Z, Kadowaki SE, Hagiwara Y et al.: **Protection against influenza B virus infection by immunization with DNA vaccines.** In: Vaccine (2001), 19(11-12), S. 1446-1455.

65. Chik KW, Li CK, Chan PK et al.: **Oseltamivir prophylaxis during the influenza season in a paediatric cancer centre: prospective observational study.** In: Hong Kong Med J (2004), 10(2), S. 103-106.

66. Cody M: **CME review article: Influenza: Emerging control of an old disease.** In: Pediatr Emergency Care| (2001), 17(6), S. 465-470.

67. Cole JA, Loughlin JE, Ajene AN, Rosenberg DM, Cook SF, Walker AM: **The effect of zanamivir treatment on influenza complications: A retrospective cohort study.** In: Clinical Therapeutics (2002), 24(11), S. 1824-1839.

68. Colman PM: **Neuraminidase inhibitors as antivirals.** In: Vaccine (2002) 20, Suppl, S. S55-S58.

69. Colman PM: **A novel approach to antiviral therapy for influenza.** In: J Antimicrob Ther (1999), 44 Suppl B, S. 17-22.

70. Cooper NJ, Sutton AJ, Abrams KR, Turner D, Wailoo A: **Comprehensive decision analytical modelling in economic evaluation: a Bayesian approach.** In: Health Economics (2004), 13(3), S. 203-226.

71. Cordero L, Fernándes-Llimós F, Cadavid MI, Giorgio F, Loza MI: **Protocols for minor ailments of the TESEMED project: Cold and flu.** In: Pediatr Emergency Care (2001), 3(1), S. 5-21.

72. Couch RB: **Measures for control of influenza.** In: Pharmacoeconomics (1999), 16(S1), S. 41-45.

73. Couch RB: Drug therapy: **Prevention and treatment of influenza.** In: N Engl J Med (2000), 343, S. 1778-1787.

74. Couch RB: **Influenza: Prospects for control.** In: Ann Intern Med (2000), 133(N12), S. 992-998.

75. Cox RJ, Mykkeltvedt E, Sjursen H, Haaheim LR: **The effect of zanamivir treatment on the early immune response to influenza vaccination.** In: Vaccine (2001), 19(32), S. 4743-4749.

76. Cram P, Blitz SG, Monto A, Fendrick AM: **Diagnostic testing for influenza: Review of current status and implications of newer treatment options.** In: Am J Manag Care (1999), 5(12), S. 1555-1563.

77. Curnock E, Wynne HA: **Older people's view on the treatment and prevention of influenza in older people.** In: Age Ageing (2002), 31(4), S. 322-323.

78. Denys A, Siewierska K: **Efficacy of preoperative immunoprophylaxis in patients with neoplastic diseases. II. Estimation of antihaemagglutinin and antineuraminidase antibody titre or influenza viruses A and B.** In: Int Review Allergology Clin Immunol (1999), 5(1), S. 46-50.

79. Di Valserra, Zanasi A, Ragusa S, Glück R, Herzog C: **An open-label comparison of the immunogenicity and tolerability of intranasal and intramuscular formulations of virosomal influenza vaccine in healthy adults.** In: Clin Ther (2002), 24(1), S. 100-111.

80. Doucette KE, Aoki FY: **Oseltamivir: a clinical and pharmacological perspective.** In: Expert Opin Pharmacotherapy (2001), 2(10), S. 1671-1683.

81. Drinka PJ: **Influenza vaccination and antiviral therapy: Is there a role for concurrent administration in the institutionalised elderly?** In: Drugs Aging (2003), 20(3), S. 165-174.

82. Drinka PJ, Gravenstein S, Krause P, Nest L, Dissing M, Shult P: **Reintroduction of influenza A to a nursing building.** In: Infect Control Hospital Epidemiol (2000), 21(11), S. 732-735.

83. Dumyati G, Falsey AR: **Antivirals for influenza - What is their role in the older patient?** In: Drugs Aging (2002), 19(N10), S. 777-786.

84. Dunn CJ, Goa KL: **Zanamivir: a review of its use in influenza.** In: Drugs (1999), 58(4), S. 761-784.

85. Dutkowski R, Thakrar B, Froehlich E, Suter P, Oo C, Ward P: **Safety and pharmacology of oseltamivir in clinical use.** In: Drug Saftey 2003), 26(N11), S. 787-801.

86. Efferson CL, Schickli J, Ko BK et al.: **Activation of tumor antigen-specific cytotoxic T lymphocytes (CTLs) by human dendritic cells infected with an attenuated influenza A virus expressing a CTL epitope derived from the HER-2 / neu proto-oncogene.** In: J Virol (2003), 77(13), S. 7411-7424.

87. Ehlers M, Silagy C, Fleming D, Freeman D: **New approaches for managing influenza in primary care.** In: Clin Drug Invest (2001), 21(N6), S. 443-452.

88. Enger C, Nordstrom BL, Thakrar B, Sacks S, Rothman KJ: **Health outcomes among patients receiving oseltamivir.** In: Pharmacoepidemiol Drug Safety (2004), 13(4), S. 227-237.

89. Fenton RJ, Morley PJ, Owens IJ et al.: **Chemoprophylaxis of influenza A virus infections, with single doses of zanamivir, demonstrates that zanamivir is cleared slowly from the respiratory tract.** In: Antimicrob Agents Chemother (1999), 43(11), S. 2642-2647.

90. Ferguson NM, Mallett S, Jackson H, Roberts N, Ward P: **A population-dynamic model for evaluating the potential spread of drug-resistant influenza virus infections during community-based use of antivirals.** In: J Antimicrob Chemother (2001), 51(4), S. 977-990.

91. Fladerer P, Wenisch C: **Neuraminidase inhibitors in the therapy of influenza.** In: Acta Med Austr (2000), 27(N5), S. 133-140.

92. Fleming DM: **Managing influenza: Amantadine, rimantadine and beyond.** In: Int J Clin Pract (2001), 55(3), S. 189-195.

93. Fleming DM: **The management of influenza in people of working age.** In: Occ Med (2002), 52(N5), S. 259-263.

94. Fleming DM, Shigeta S: **Oseltamivir.** In: Drugs (1999), 58(5), S. 861-862.

95. Fleming DM, Zambon M: **Update on influenza and other viral pneumonias.** In: Curr Opin Infect Dis (2001), 14(N2), S. 199-204.

96. Fock R, Bergmann H, Bussmann H et al.: **Conceptional considerations for a German influenza pandemic preparedness plan.** In: Med Microbiol Immunol (2002), 191(N3-4), S. 191-195.

97. Freund B, Gravenstein S, Elliott M, Miller I: **Zanamivir: a review of clinical safety.** In: Drug Safety (1999), 21(4), S. 267-281.

98. Gavin PJ, Thomson J: **Review of rapid diagnostic tests for influenza.** In: Clin Appl Immunol Reviews (2003), 4(3), S. 151-172.

99. Gensthaler BM: **Zanamivir setzt Grippeviren fest.** In: Pharm Z (1999), 144(39), S. 39.

100. Gillissen A, Hoffken G: **Early therapy with the neuraminidase inhibitor oseltamivir maximizes its efficacy in influenza treatment.** In: Med Microbiol Immunol (2002), 191(N3-4), S. 165-168.

101. Glezen WP: **Prevention of acute otitis media by prophylaxis and treatment of influenza virus infections.** In: Vaccine (2000), 19(Suppl.), S. S56-S58.

102. Gluck U, Gebbers JO, Gluck R: **Phase 1 evaluation of intranasal virosomal influenza vaccine with and without Escherichia coli heat-labile toxin in adult volunteers.** In: J Virol (1999), 73(9), S. 7780-7786.

103. Gonzales R, Bartlett JG, Besser RE et al.: **Principles of appropriate antibiotic use for treatment of uncomplicated acute bronchitis: Background (reprinted from Annals of Internal Med, March 20, 2001).** In: Ann Emerg Med (2001), 37(N6), S. 720-727.

104. Gonzales R, Sande MA: **Uncomplicated acute bronchitis.** In: Ann Intern Med (2000), 133((12)), S. 981-991.

105. Gonzalez III: **New neuraminidase inhibitors for influenza: Current and potential therapeutic roles.** In: Formulary (2000), 35(10), S. 812-831.

106. Govorkova EA, Leneva IA, Goloubeva OG, Bush K, Webster RG: **Comparison of efficacies of RWJ-270201, zanamivir, and oseltamivir against H5N1, H9N2, and other avian influenza viruses.** In: Antimicrob Agents Chemother (2001), 45(10), S. 2723-2732.

107. Graul A, Leeson PA, Castaner J: **Oseltamivir phosphate. Anti-influenza neuraminidase (sialidase) inhibitor.** In: Drugs Future (1999), 24(11), S. 1189-1202.

108. Gravenstein S, Johnston SL, Loeschel E, Webster A: **Zanamivir: a review of clinical safety in individuals at high risk of developing influenza-related complications.** In: Drug Safety (2001), 24(15), S. 1113-1125.

109. Gravenstein S, Davidson HE: **Current strategies for management of influenza in the elderly population.** In: Clin Infect Dis (2002), 35(N6), S. 729-737.

110. Griffiths PD: **Should vaccines and antiviral therapy for influenza now be deployed strategically?** In: Reviews Med Virol (2004), 14(N3), S. 137-139.

111. Gross PA: **Vaccines for pneumonia and new antiviral therapies.** In: Med Clin N Am (2001), 85(N6), S. 1531.

112. Gubareva LV: **Influenza virus neuraminidase inhibitors.** In: Lancet (2000), 355, S. 827-835.

113. Gubareva LV, Kaiser L, Matrosovich MN, Soo-Hoo Y, Hayden FG: **Selection of influenza virus mutants in experimentally infected volunteers treated with oseltamivir.** In: J Infect Dis (2001), 183(4), S. 523-531.

114. Gubareva LV, Novikov DV, Hayden FG: **Assessment of hemagglutinin sequence heterogeneity during influenza virus transmission in families.** In: J Infect Dis (2002), 186(11), S. 1575-1581

115. Gysling E: Neue Influenzaimpfstoffe. In: Pharmakritik (2000), 22(6), S. 23-24.

116. Hak E, Hoes AW, Verheij TJM: **Influenza vaccinations - Who needs them and when?** In: Drugs (2002), 62(N17), S. 2413-2420.

117. Hall R: **Influenza immunisation.** In: Austr Prescriber 2002), 25(1), S. 5-7.

118. Hamilton G, Hawker J, Tocque K, Mayon-White D: **Quarterly communicable disease review October to December 1999.** In: J Publ Health Med (2000), 22(2), S. 239-244.

119. Hampson AW: **Influenza: Developments in its prevention and control.** In: Med Today (2002), 3(5), S. 55-59.

120. Handa R, Teo S, Booy R: **Influenza: Current evidence and informed predictions.** In: Exp Review Vacc (2004), 3(4), S. 443-451.

121. Hansen L: Commentary: **We need to determine who benefits most from flu treatments.** In: BMJ (2003), 326(7401), S. 1239-1240.

122. Härtl A, Sauerbrei A, Stelzner A, Wutzler P: **Influenza Infection of the Embryonated Hen's Egg: An alternative model for in vivo evaluation of antiviral compounds.** In: Arneimittelforschung (2004), 54, 2, S. 130-134.

123. Hayden FG: **Advances in the prophylaxis and treatment of influenza illness.** In: Am J Manag Care (2000), 6(5), S. S247-S254.

124. Herlocher ML, Truscon R, Fenton R et al.: **Assessment of Development of Resistance to Antivirals in the Ferret Model of Influenza Virus Infection.** In: J Infect Dis (2003), 188(9), S. 1355-1361.

125. Hicks KL, Chemaly RF, Kontoyiannis DP: **Common community respiratory viruses in patients with cancer: More than just "common colds".** In: Cancer (2003), 97(10), S. 2576-2587.

126. Tran TH, Hien TT, Liem NT, Dung NT et al.: **Avian Influenza A (H5N1) in 10 Patients in Vietnam.** In: N Engl J Med (2004), 350(12), S. 1179-1188.

127. Hill G, Cihlar T, Oo C et al.: **The anti-influenza drug oseltamivir exhibits low potential to induce pharmacokinetic drug interactions via renal secretion-correlation of in vivo and in vitro studies.** In: Drug Metabol Dispos (2002), 30(1), S. 13-19.

128. Hilleman MR: **Realities and enigmas of human viral influenza: pathogenesis, epidemiology and control.** In: Vaccine (2002), 20(25-26), S. 3068-3087.

129. Hindiyeh M, Goulding C, Morgan H et al.: **Evaluation of BioStar® FLU OIA® assay for rapid detection of influenza A and B viruses in respiratory specimens.** In: J Clin Virol (2000), 17(2), S. 119-126.

130. Hippisley-Cox J, Pringle M, Cater R, Wynn A, Hammersley V, Coupland C: **The use of patient group directions for zanamivir in 2000 / 2001: Cross-sectional survey of primary care organisations in England.** In: Qual Prim Care (2003), 11(2), S. 97-106.

131. Hirji Z, O'Grady S, Bonham J et al.: **Utility of zanamivir for chemoprophylaxis of concomitant influenza A and B in a complex continuing-care population.** In: Can Communic Dis Rep (2001), 27(3), S. 21-24.

132. Hirji Z, O'Grady S, Bonham J et al.: **Utility of zanamivir for chemoprophylaxis of concomitant influenza A and B in a complex continuing care population.** In: Infect Control Hospital Epidemiol (2001), 23(10), S. 604-608.

133. Höffken G, Gillissen A: **Efficacy and safety of zanamivir in patients with influenza—impact of age, severity of infections and specific risk factors.** In: Med Microbiol Immunol (2002), 191(3-4), S. 169-173.

134. Honda T, Yoshida S, Arai M, Masuda T, Yamashita M: **Synthesis and anti-influenza evaluation of polyvalent sialidase inhibitors bearing 4-guanidino-Neu5Ac2en derivatives.** In: Bioorg Med Chem Letters 2002), 12(15), S. 1929-1932.

135. Hopkins S: **From antivirals to hair loss: Drug review of 1999.** In: Manufact Chemist 2000), 71(4), S. 12-14.

136. Ives JAL, Carr JA, Mendel DB et al.: **The H274Y mutation in the influenza A/H1N1 neuraminidase active site following oseltamivir phosphate treatment leave virus severely compromised both in vitro and in vivo.** In: Antivir Res 2002), 55(2), S. 307-317.

137. Iyer GR, Liao S, Massarella J: **Population analysis of the pharmacokinetics and pharmacodynamics of RWJ-270201 (BCX-1812) in treating experimental influenza A and B virus in healthy volunteers.** In: Aaps Pharmsci (2002), 4(4), S. 22.

138. Johansson BE, Brett IC: **Variation in the Divalent Cation Requirements of Influenza A Virus N2 Neuraminidases.** In: J Biochemist (2003), 134(3), S. 345-352.

139. Johnson JM, Force RW: **Oseltamivir for flu prevention.** In: J Fam Pract (2000), 49(2), S. 183-184.

140. Johnson R, Schweinle JE, Burroughs S: **Zanamivir for the treatment of clinically diagnosed influenza in clinical practice: Results of the valuable-insights-from-patients study.** In: Clin Drug Invest 2000), 20(5), S. 327-336.

141. Johny AA, Clark A, Price N, Carrington D, Oakhill A, Marks DI: **The use of zanamivir to treat influenza A and B infection after allogeneic stem cell transplantation.** In: Bone Marrow Transplant (2002), 29(2), S. 113-115.

142. Joseph A, Louria-Hayon I, Plis-Finarov A et al.: **Liposomal immunostimulatory DNA sequence (ISS-ODN): An efficient parenteral and mucosal adjuvant for influenza and hepatitis B vaccines.** In: Vaccine (2002), 20(27-28), S. 3342-3354.

143. Jungmayr P: **Influenza: Oseltamivir verkürzt die Grippedauer.** In: Deutsche Apotheker Z (2000), 140(37), S. 45-47.

144. Jungmayr P: **Neuraminidase-Inhibitoren auch zur Prävention?** In: Deutsche Apotheker Z (2000), 140(4), S. 28-29.

145. Kaiser L, Fritz RS, Straus SE, Gubareva L, Hayden FG: **Symptom pathogenesis during acute influenza: Interleukin-6 and other cytokine responses.** In: J Med Virol (2001), 64(3), S. 262-268.

146. Kandel R, Hartshorn KL: **Prophylaxis and treatment of influenza virus infection.** In: Biodrugs (2001), 15(N5), S. 303-323.

147. Kati WM, Montgomery D, Carrick R et al.: **In vitro characterization of A-315675, a highly potent inhibitor of A and B strain influenza virus neuraminidases and influenza virus replication.** In: Antimicrobial Agents Chemother (2002), 46(4), S. 1014-1021.

148. Kay R, Kinnersley N: **On the use of the accelerated failure time model as an alternative to the proportional hazards model in the treatment of time to event data: A case study in influenza.** In: Drug Inform J (2002), 36(3), S. 571-579.

149. Kiefel MJ, von Itzstein M: **Influenza virus sialidase: a target for drug discovery**. In: Progr Med Chem (1999), 36, S. 1-28.

150. Kirkbride HA, Watson J: **Review of the use of neuraminidase inhibitors for prophylaxis of influenza.** In: Comm Dis Publ Health (2003), 6(2), S. 123-127.

151. Klein JO: **Management of otitis media: 2000 and beyond.** In: Pediatr Infect Dis J (2000), 19(4), S. 383-387.

152. Klumpp K: **Recent advances in the discovery and development of anti-influenza drugs.** In: Exp Opin Ther Pat (2004), 14(N8), S. 1153-1168.

153. Koopmans M, Wilbrink B, Conyn M et al.: **Transmission of H7N7 avian influenza A virus to human beings during a large outbreak in commercial poultry farms in the Netherlands.** In: Lancet (2004), 363(9409), S. 587-593.

154. Kurowski M, Oo C, Wiltshire H, Barrett J: **Oseltamivir Distributes to Influenza Virus Replication Sites in the Middle Ear and Sinuses.** In: Clin Drug Invest (2004), 24(1), S. 49-53.

155. Lam CLK: **Rational prescribing for upper respiratory tract infections (URTI).** In: Hong Kong Pract (2002), 24(6), S. 298-304.

156. Lange W, Schöttler M: **Real-time influenza surveillance in Germany - Results of a pilot project.** In: Med Microbiol Immunol (2002), 191(3-4), S. 139-144.

157. Lee C, Loeb M, Phillips A et al.: **Zanamivir use during transmission of amantadine-resistant influenza A in a nursing home.** In: Infect Control Hospital Epidemiol (2000), 21(11), S. 700-704.

158. Lee CW, Senne DA, Suarez DL: **Generation of reassortant influenza vaccines by reverse genetics that allows utilization of a DIVA (Differentiating Infected from Vaccinated Animals) strategy for the control of avian influenza.** In: Vaccine (2004), 22(23-24), S. 3175-3181.

159. Lee PP: **Prevention and control of influenza.** In: Southern Med J (2003), 96(N8), S. 751-757.

160. Lee PY, Matchar DB, Clements DA, Huber J, Hamilton JD, Peterson ED: **Economic analysis of influenza vaccination and antiviral treatment for healthy working adults.** In: Ann Intern Med (2002), 137(4), S. 225-231.

161. Leneva IA, Goloubeva O, Fenton RJ, Tisdale M, Webster RG: **Efficacy of zanamivir against avian influenza a viruses that possess genes encoding H5N1 internal proteins and are pathogenic in mammals.** In: Antimicrobial Agents Chemother (2001), 45(4), S. 1216-1224.

162. Leneva IA, Roberts N, Govorkova EA, Goloubeva OG, Webster RG: **The neuraminidase inhibitor GS4104 (oseltamivir phosphate) is efficacious against A / Hong Kong / 156/97 (H5N1) and A / Hong Kong / 1074/99 (H9N2) influenza viruses.** In: Antivir Res (2000), 48(2), S. 101-115.

163. Lerou PH: **Lower respiratory tract infections in children.** In: Curr Opin Pediatr (2001), 13(2), S. 200-206.

164. Levy SB, Anon JB: **Toward optimal health: The experts discuss antibiotic therapy in primary care. Interview by Jodi Godfrey Meisler**. In: J Womens Health Gend Based Med (2002), 11(6), S. 493-499.

165. Liddle BJ, Jennings R: **Influenza vaccination in old age.** In: Age Ageing (2001), 30(5), S. 385-389.

166. Likos AM, Neville J, Gaydos JC: **Influenza outbreak and response preparedness in the Air National Guard.** In: Military Med (2001), 167(11), S. 929-933.

167. Loughlin JE, Alfredson TD, Ajene AN, Cole JA, Cook SE, Rosenberg DM, Walker AM: **Risk for respiratory events in a cohort of patients receiving inhaled Zanamivir: a retrospective study.** In: Clin Ther (2004), 24(11), S. 1786-1799.

168. Lovatt B, Mills F: **Update on the National Institute for Clinical Excellence (NICE).** In: Good Clin Pract J (2001), 8(2), S. 16-20.

169. Machado CM, Boas LSV, Mendes AVA et al.: **Use of Oseltamivir to control influenza complications after bone marrow transplantation.** In: Bone Marrow Transpl (2004), 34(2), S. 111-114.

170. Maltezou HC, Drancourt M: **Nosocomial influenza in children.** In: J Hospital Infect (2003), 55(N2), S. 83-91.

171. Massarella JW, He GZ, Dorr A, Nieforth K, Ward P, Brown A: **The pharmacokinetics and tolerability of the oral neuraminidase inhibitor oseltamivir (Ro 64-0796 / GS4104) in healthy adult and elderly volunteers.** In: J Clin Pharmacol (2000), 40(8), S. 836-843.

172. Mauskopf JA, Cates SC, Griffin AD, Neighbors DM, Lamb SC, Rutherford C: **Cost effectiveness of zanamivir for the treatment of influenza in a high risk population in Australia.** In: Pharmacoeconomics (2000), 17(6), S. 611-620.

173. McClellan K, Perry CM: **Oseltamivir: a review of its use in influenza.** In: Drugs (2001), 61(2), S. 263-283.

174. McCullers JA: **Effect of antiviral treatment on the outcome of secondary bacterial pneumonia after influenza.** In: J Infect Dis (2004), 190(3), S. 519-526.

175. McKimm-Breschkin JL: **Neuraminidase inhibitors for the treatment and prevention of influenza.** In: Expert Opin Pharmacother (2002), 3(2), S. 103-112.

176. McKimm-Breschkin JL: **Resistance of influenza viruses to neuraminidase inhibitors-a review.** In: Antivir Res (2000), 47(1), S. 1-17.

177. McNicholl IR, McNicholl JJ: **Neuraminidase inhibitors: Zanamivir and Oseltamivir.** In: Ann Pharmacother (2001), 35(1), S. 57-70.

178. Mintzes B, Bassett K, Wright J: **Prevention and treatment of influenza A and B.** In: Can Fam Phys (2001), 47, S. 2242-2247.

179. Monto AS: **The role of antivirals in the control of influenza.** In: Vaccine (2003), 21(N16), S. 1796-1800.

180. Monto AS, Fleming DM, Henry D, Nichol KL: **Zanamivir speeds symptom relief in influenza: Commentary.** In: Evidence Based Med (2000), 5(3), S. 80-81.

181. Monto AS, Gravenstein S, Elliott M, Colopy M, Schweinle J: **Clinical signs and symptoms predicting influenza infection.** In: Arch Intern Med (2000), 160(21), S. 3243-3247.

182. Mossad SB: **Prophylactic and symptomatic: treatment of influenza - Current and developing options.** In: Postgraduate Med (2001), 109, N1, S. 97-105.

183. Myers JW: **Influenza therapy.** In: Southern Med J (2003), 96(N8), S. 744-750.

184. Nathan RA, Geddes D, Woodhead M: **Management of influenza in patients with asthma or chronic obstructive pulmonary disease.** In: Ann Allergy Asthma Immunol (2001), 87(N6), S. 447-454.

185. Nedyalkova MS, Hayden FG, Webster RG, Gubareva LV: **Accumulation of defective neuraminidase (NA) genes by influenza A viruses in the presence of NA inhibitors as a marker of reduced dependence on NA.** In: J Infect Dis (2002), 185(5), S. 591-598.

186. Neumann G, Kawaoka Y: **Genetic engineering of influenza and other negative-strand RNA viruses containing segmented genomes.** In: Adv Virus Res (1999), 53, S. 265-300.

187. Neumann G, Watanabe T, Ito H et al.: **Generation of influenza A viruses entirely from cloned cDNAs.** In: Proc Nat Acad Sci United States Am (1999), 96(16), S. 9345-9350.

188. Nguyen-Van-Tam JS: **Zanamivir for influenza: a public health perspective. Its use will require careful management by GPs.** In: BMJ (1999), 319(7211), S. 655-656.

189. Nicholson KG, Wood JM, Zambon M: **Influenza.** In: Lancet (2003), 362(9397), S. 1733-1745.

190. Nishihara Y, Tsujii E, Yamagishi Y et al.: **FR191512, a novel anti-influenza agent isolated from a fungus strain no. 17415: II. Biological properties.** In: J Antibiotics (2000), 53(12), S. 1341-1345.

191. Nishihara Y, Tsujii E, Yamagishi Y et al.: **FR198248, a new anti-influenza agent isolated from Aspergillus terreus No. 13830. I. Taxonomy, fermentation, isolation, physico-chemical properties and biological activities.** In: J Antibiotics (2001), 54(2), S. 136-143.

192. Noble S, McLain L, Dimmock NJ: **Interfering vaccine: A novel antiviral that converts a potentially virulent infection into one that is subclinical and immunizing.** In: Vaccine (2004), 22(23-24), S. 3018-3025.

193. Noyola DE: **Neuraminidase inhibitors in pediatric patients: potential place in influenza therapy.** In: Paediatr Drugs (2003), 5(2), S. 125-131.

194. O'Brien BJ, Goeree R, Blackhouse G, Smieja M, Loeb M: **Oseltamivir for treatment of influenza in healthy adults: pooled trial evidence and cost-effectiveness model for Canada.** In: Value Health (2003), 6(2), S. 116-125.

195. O'Riordan TG. **Inhaled antimicrobial therapy: from cystic fibrosis to the flu.** In: Respir Care (2000), 45(7), S. 836-845.

196. Oliveira EC, Marik PE, Colice G: **Influenza pneumonia: A descriptive study**. In: Chest (2001), 119(6), S. 1717-1723.

197. Olshaker JS: **Influenza.** In: Emerg Med Clin N Am (2003), 21(N2), S. 353.

198. Oo C, Barrett J, Hill G et al.: **Pharmacokinetics and dosage recommendations for an oseltamivir oral suspension for the treatment of influenza in children.** [Erratum appears in Paediatr Drugs (2001), 3(4), S. 246]. In: Paediatr Drugs (2001), 3(3), S. 229-236.

199. Oo C, Snell P, Barrett J, Dorr A, Liu B, Wilding I: **Pharmacokinetics and delivery of the anti-influenza prodrug oseltamivir to the small intestine and colon using site-specific delivery capsules.** In: Inter J Pharmaceutics (2003), 257(1-2), S. 297-299.

200. Operschall E, Pavlovic J, Nawrath M, Mölling K: **Mechanism of protection against influenza A virus by DNA vaccine encoding the hemagglutinin gene.** In: Intervirology (2000) 43, 4-6, S. 322-330.

201. Ottolini M, Blanco J, Porter D, Peterson L, Curtis S, Prince G. **Combination anti-inflammatory and antiviral therapy of influenza in a cotton rat model.** In: Pediatr Pulmonol (2003), 36(4), S. 290-294.

202. Oxford JS, Bossuyt S, Balasingam S, Mann A, Novelli P, Lambkin R: **Treatment of epidemic and pandemic influenza with neuraminidase and M2 proton channel inhibitors.** In: Clin Microbiol Infect (2003), 9(N1), S. 1-14.

203. Oxford JS, Lambkin R: **Targeting influenza virus neuraminidase - A new strategy for antiviral therapy.** In: Int J Immunopharmacol (1999), 21(2), S. 448-456.

204. Oxford JS, Novelli P, Sefton A, Lambkin R: **New millennium antivirals against pandemic and epidemic influenza: the neuraminidase inhibitors.** In: Antivir Chem Chemother (2002), 13(4), S. 205-217.

205. Panahloo Z: **Data on neuraminidase inhibitors were made available.** In: BMJ (2004), 328(7438), S. 523.

206. Pappas DE, Owen H: **Otitis media. A scholarly review of the evidence.** In: Minerva Pediatr (2003), 55(5), S. 407-414.

207. Parker R, Loewen N, Skowronski D: **Experience with oseltamivir in the control of a nursing home influenza B outbreak.** In: Can Communic Dis Report (2001), 27(5), S. 37-40.

208. Peiris JSM, Yu WC, Leung CW et al.: **Re-emergence of fatal human influenza A subtype H5N1 disease.** In: Lancet (2004), 363(9409), S. 617-619.

209. Peng AW, Hussey EK, Moore KH: **A population pharmacokinetic analysis of zanamivir in subjects with experimental and naturally occurring influenza: effects of formulation and route of administration.** In: J of Clin Pharmacol (2000), 40(3), S. 242-249.

210. Peng AW, Milleri S, Stein DS: **Direct measurement of the anti-influenza agent zanamivir in the respiratory tract following inhalation.** In: Antimicrob Agents Chemother (2000), 44(7), S. 1974-1976.

211. Penn CR, Osterhaus A: **Zanamivir: A rational approach to influenza B.** In: Scand J Infect Dis (2001), 33(1), S. 33-40.

212. Peters PH, Jr.: **The impact of influenza on the aging population.** In: Ann Long Term Care (2000), 8(SPEC.ISS.), S. 16-18.

213. Phillips TG: **Neuraminidase inhibitors slightly beneficial for shortening flu symptoms.** In: J Fam Pract (2003), 52(10), S. 747-748.

214. Poehling KA, Griffin MR, Dittus RS et al.: **Bedside diagnosis of influenzavirus infections in hospitalized children.** In: Pediatrics (2002), 110(N1), S. 83-88.

215. Portyansky E: **New antiviral inhalation drug arrives in time for flu season.** In: Drug Topics (1999), 143(16), S. 24.

216. Ramisse F, Lhonneux A, Noury J, Bazin H, Cavallo JD, Hernandez E: **Compared protective effect of nasal immunoprophylaxis using a new human monoclonal IgM antibody, human polyclonal antibodies, F(ab')2, amantadine, and zanamivir for prophylaxis of influenza A virus pneumonia in mice.** In: Military Med (2003), 168(3), S. 246-251.

217. Reichmuth KJ, Meyer KC: **Management of Community-Acquired Pneumonia in the Elderly.** In: Ann Long Term Care (2003), 11(10), S. 19-22.

218. Reisinger K, Greene G, Aultman R, Sander B, Gyldmark M: **Effect of influenza reatment with oseltamivir on health outcome and costs in otherwise healthy children.** In: Clin Drug Invest (2004), 24(7), S. 395-407.

219. Reusser P: **Challenges and options in the management of viral infections after stem cell transplantation.** In: Supp Care Cancer (2002), 10(N3), S. 197-203.

220. Reusser P: **Antiviral therapy: current options and challenges.** In: Schweiz Med Wochenschr (2000), 130(4), S. 101-112.

221. Ritzmann P: **Oseltamivir.** In: Pharmakritik (2000), 22(6), S. 21-22.

222. Roche Pharmaceuticals: **Tamiflu ® (Oseltamivir phosphate).** Capsules and for oral suspension. 2004. Roche Laboratories Inc.

223. Rohde G, Schultze-Werninghaus G, Bauer TT: **Therapie viraler Atemwegsinfekte: Wirkprinzipien, Strategien und Ausblicke.** In: Internist (2004), 45(4), S. 468-475.

224. Rothberg MB, Bellantonio S, Rose DN: **Management of influenza in adults older than 65 years of age: Cost-effectiveness of rapid testing and antiviral therapy.** In: Ann Intern Med (2003), 139(N5, P1), S. 321-329.

225. Rothberg MB, He S, Rose DN: **Management of Influenza Symptoms in Healthy Adults Cost-effectiveness of Rapid Testing and Antiviral Therapy.** In: J Gen Intern Med (2003), 18(10), S. 808-815.

226. Ruoff GE: **Zanamivir for the management of influenza.** In: Curr Ther Res (2000), 61(11), S. 752-769.

227. Rychlik R, Heinen-Kammerer T, Rusche H, Piercy J, Scuffham P, Zöllner Y: **Kosteneffektivität der Prophylaxe und Behandlung von Influenza.** In: DMW (2003), 128(43), S. 2267-2270.

228. Saavedra E, Herrera M, Gao W, Uemura H, Pereira MA: **The Trypanosoma cruzi trans-sialidase, through its COOH-terminal tandem repeat, upregulates interleukin 6 secretion in normal human intestinal microvascular endothelial cells and peripheral blood mononuclear cells.** In: J Exper Med| (1999), 190(12), S. 1825-1836.

229. Safatov AS, Sergeev AN, Shishkina LN et al.: **Effect of intramuscularly injected polyprenols on influenza virus infection in mice.** In: Antivir Chem Chemother (2000), 11(3), S. 239-246.

230. Salgado CD, Farr BM, Hall KK, Hayden FG: **Influenza in the acute hospital setting.** In: Lancet Infect Dis (2002), 2(N3), S. 145-155.

231. Sandhu SK, Mossad SB: **Influenza in the older adult - Indications for the use of vaccine and antiviral therapy.** In: Geriatrics (2001), 56(N1), S. 43.

232. Schmidt AC: **Antiviral therapy for influenza: a clinical and economic comparative review.** In: Drugs (2004), 64(18), S. 2031-2046.

233. Scuffham PA, West PA: **Economic evaluation of strategies for the control and management of influenza in Europe.** In: Vaccine (2002), 20(19-20), S. 2562-2578.

234. Shijubo N, Yamada G, Takahashi M, Tokunoh T, Suzuki T, Abe S: **Experience with oseltamivir in the control of nursing home influenza a outbreak.** In: Intern Med| (2002), 41(5), S. 366-370.

235. Shinya K, Fujii Y, Ito H, Ito T, Kawaoka Y: **Characterization of a Neuraminidase-Deficient Influenza A Virus as a Potential Gene Delivery Vector and a Live Vaccine.** In: J Virol (2004), 78(6), S. 3083-3088.

236. Shoji Y, Shimada J, Mizushima Y: **Drug delivery system to control infectious diseases.** In: Curr Pharmac Design (2002), 8(6), S. 455-465.

237. Sidwell RW, Smee DF: **In vitro and in vivo assay systems for study of influenza virus inhibitors.** In: Antivir Res (2000), 48(1), S. 1-16.

238. Sidwell RW, Smee DF: **Peramivir (BCX-1812, RWJ-270201): Potential new therapy for influenza.** In: Exp Opin Invest Drugs (2002), 11(6), S. 859-869.

239. Sidwell RW, Smee DF, Huffman JH et al.: **In vivo influenza virus-inhibitory effects of the cyclopentane neuraminidase inhibitor RWJ-270201.** In: Antimicrob Agents Chemother (2001), 45(3), S. 749-757.

240. Sidwell RW, Wong MH, Bailey KW, Barnard DL, Jackson MK, Smee DF: **Utilization of alpha-1-acid glycoprotein levels in the serum as a parameter for in vivo assay of influenza virus inhibitors.** In: Antivir Chem Chemother (2001), 12(6), S. 359-365.

241. Silagy CA, Campion K: **The role of zanamivir in the treatment of influenza A and B viral infections - A review of efficacy and safety.** In: Today Ther Trends (1999), 17(4), S. 345-357.

242. Silagy C, Watts R: **Zanamivir, a new targeted therapy in the treatment of influenza. A patient perspective assessed by questionnaire.** In: Clin Drug Invest (2000), 19(2), S. 111-121.

243. Simoes EAF: **Overlap between respiratory syncytial virus infection and influenza.** In: Lancet (2001), 358(9291), S. 1382-1383.

244. Simor AE: **Influenza outbreaks in long-term-care facilities: How can we do better?** In: Infect Control Hospital Epidemiol (2002), 23(N10), S. 564-567.

245. Smee DF, Huffman JH, Morrison AC, Barnard DL, Sidwell RW: **Cyclopentane neuraminidase inhibitors with potent in vitro anti-influenza virus activities.** In: Antimicrob Agents Chemother (2001), 45(3), S. 743-748.

246. Smith DW: **Using neuraminidase inhibitors against influenza.** In: Med Today (2001), 2(7), S. 63-68.

247. Smith KJ, Roberts MS: **Cost-effectiveness of newer treatment strategies for influenza.** In: Am J Med (2002) 113, N4, S. 300-307.

248. Snell NJC: **The clinical benefits of zanamivir in influenza.** In: Itern J Pharmac Med (1999), 13(6), S. 333-335.

249. Snell NJC: **New treatments for viral respiratory tract infections - Opportunities and problems.** In: J Antimicrob Chemother (2001), 47(3), S. 251-259.

250. Snell P, Oo C, Dorr A, Barrett J: **Lack of pharmacokinetic interaction between the oral anti-influenza neuraminidase inhibitor prodrug oseltamivir and antacids.** In: British J Clin Pharmacol (2002), 54(4), S. 372-377.

251. Stephenson I, Nicholson KG: **Influenza: Vaccination and treatment.** In: Eur Respir J (2001), 17(6), S. 1282-1293.

252. Stilianakis NI, Perelson AS, Hayden FG: **Drug resistance and influenza pandemics.** In: Lancet (2002), 359(9320), S. 1862-1863.

253. Stiver G: **The treatment of influenza with antiviral drugs.** In: CMAJ (2003), 168(N1), S. 49-57.

254. Strausbaugh LJ, Bridges CB, Jernigan DB, Liedtke LA: **Influenza: Prevention and detection in acute care settings.** In: Infect Med (2002), 19(7), S. 310-317.

255. Sturpe D, Seaton TL: **Is oral oseltamivir safe and effective for the prevention of influenza and its complications in frail elderly long-term care residents who have received influenza vaccine?** In: J Fam Pract (2002), 51(1), S. 87.

256. Suarez DL, Schultz-Cherry S: **Immunology of avian influenza virus: A review.** In: Dev Comp Immunol (2000), 24(2-3), S. 269-283.

257. Subbarao K, Chen H, Swayne D et al.: **Evaluation of a genetically modified reassortant H5N1 influenza a virus vaccine candidate generated by plasmid-based reverse genetics.** In: Virology (2003), 305(1), S. 192-200.

258. Sung JJY, Wu A, Joynt GM et al.: **Severe acute respiratory syndrome: Report of treatment and outcome after a major outbreak.** In: Thorax (2004), 59(5), S. 414-420.

259. Sweet C, Jakeman KJ, Bush K et al.: **Oral administration of cyclopentane neuraminidase inhibitors protects ferrets against influenza virus infection.** In: Antimicrob Agents Chemother (2002), 46(4), S. 996-1004.

260. Szucs T: **The socio-economic burden of influenza.** In: J Antimicrob Chemother (1999), 44 Suppl B, S. 11-15.

261. Takada A, Matsushita S, Ninomiya A, Kawaoka Y, Kida H: **Intranasal immunization with formalin-inactivated virus vaccine induces a broad spectrum of heterosubtypic immunity against influenza A virus infection in mice.** In: Vaccine (2003), 21(23), S. 3212-3218.

262. Takahashi K, Furuta Y, Fukuda Y et al.: **In vitro and in vivo activities of T-705 and oseltamivir against influenza virus.** In: Antimcrob Agents Chemother (2003), 14(5), S. 235-241.

263. Taylor R: **NICE technology appraisals: A journey from radio 4 to beta-interferon.** In: J Clin Excell (2000), 2(3), S. 137-138.

264. Thacker PD: **An everlasting flu vaccine with none of the pain.** In: Drug Discov Today (2003), 8(15), S. 660-661.

265. Treanor J, Falsey A: **Respiratory viral infections in the elderly.** In: Antivir Res (1999), 44(2), S. 79-102.

266. Treanor JJ, Glezen WP, Reisinger KS: **Influenza: New options for prevention and treatment.** In: Infect Med (2002), 19(2), S. 66-71.

267. Tregoning D, Craven BM: **Consortium management of triple therapy cost pressures for HIV / AIDS in the North East of England.** In: Brit J Clin Gov (2001), 6(4), S. 233-240.

268. Tumpey TM, García-Sastre A, Mikulasova A et al.: **Existing antivirals are effective against influenza viruses with genes from the 1918 pandemic virus.** In: Proc Nat Acad Sci United States Am (2002), 99(21), S. 13849-13854.

269. Tumpey TM, García-Sastre A, Taubenberger JK, Palese P, Swayne DE, Basler CF: **Pathogenicity and immunogenicity of influenza viruses with genes from the 1918 pandemic virus.** In: Proc Nat Acad Sci United States Am (2004), 101(9), S. 3166-3171.

270. Uhnoo I, Linde A, Pauksens K, Lindberg A, Eriksson M, Norrby R: **Treatment and prevention of influenza: Swedish recommendations.** In: Scand J Infect Dis (2003), 35(N1), S. 3-11.

271. Uyeki T, Winquist A: **Influenza.** In: Clin Evid (2002),(8), S. 702-708.

272. Uyeki TM: **Influenza diagnosis and treatment in children: a review of studies on clinically useful tests and antiviral treatment for influenza.** In: Pediatr Infect Dis J (2003), 22(2), S. 164-177.

273. Vallee JP: **[Flu and antiviral agents....].** [French]. In: Presse Medicale (2000), 29(2), S. 84-85.

274. Van G, Heijnen MLA, Jager JC: **Pandemic influenza and Healthcare demand in the Netherlands: Scenario analysis.** In: Emerging Infect Dis (2003), 9(N5), S. 531-538.

275. Van Slooten, Hayon I, Babai I et al.: **Immunoadjuvant activity of interferon-gamma-liposomes co-administered with influenza vaccines.** In: Biochim Biophys Acta (2001), 1531(1-2), S. 99-110.

276. Vogel GE: **Neuraminidase inhibitors in the management of influenza—experience of an outpatient practice.** In: Med Microbiol Immunol (2002), 191(3-4), S. 161-163.

277. Von Hoersten B, Sharland M: **RSV and influenza: Treatment and prevention.** In: Adv Exper Med Biol (2004), 549(-), S. 169-175.

278. Wang GT: **Recent advances in the discovery and development of anti-influenza drugs.** In: Exp Opin Ther Pat (2002), 12(6), S. 845-861.

279. Wasielewski S: **Neuraminidase-Hemmer: Oseltamivir bei Grippe-Freiwilligen.** In: Deutsche Apotheker Z (2000), 140(1), S. 31-32.

280. Wat D: **The common cold: A review of the literature.** In: Eur J Intern Med (2004), 15(2), S. 79-88.

281. Watanabe A, Kobayashi M: **Socioeconomic analysis of oseltamivir for influenza patients.** In: Jap J Chemother (2001), 49(2), S. 95-102.

282. Watanabe T, Watanabe S, Neumann G, Kida H, Kawaoka Y: **Immunogenicity and protective efficacy of replication-incompetent influenza virus-like particles.** In: J Virol (2002), 76(2), S. 767-773.

283. Wathen B, Dean T: **An evaluation of the impact of NICE guidance on GP prescribing.** In: Brit J Gen Pract (2004), 54(499), S. 103-107.

284 Watson KG, Cameron R, Fenton RJ et al.: **Highly potent and long-acting trimeric and tetrameric inhibitors of influenza virus neuraminidase.** In: Bioorg Med Chemistry Letters (2004), 14(6), S. 1589-1592.

285. Webster A, Boyce M, Edmundson S, Miller I: **Coadministration of orally inhaled zanamivir with inactivated trivalent influenza vaccine does not adversely affect the production of antihaemagglutinin antibodies in the serum of healthy volunteers.** In: Clin Pharmacokinetics (1999), 36 Suppl 1, S. 51-58.

286. Wedemeyer H, Mizukoshi E, Davis AR, Bennink JR, Rehermann B: **Cross-reactivity between hepatitis C virus and influenza a virus determinant-specific cytotoxic T cells.** In: J Virol (2001), 75(23), S. 11392-11400.

287. Whiteside JL, Whiteside JW: **Acute bronchitis: A review of diagnosis and evidence-based management.** In: Prim Care Update Obst Gyn (2002), 9(3), S. 105-109.

288. Wilson JC, von Itzsteon M: **Recent strategies in the search for new anti-influenza therapies.** In: Curr Drug Targets (2003), 4(5), S. 389-408.

289. Wutzler P, Kossow KD, Lode H, Ruf B, Scholz H, Vogel GE: **Antivirale Therapie und Prophylaxe der Influenza.** In: Chemother J (2003), 12, S. 1-3.

290. Wyzgal J, Brydak LB, Zygier D, Paczek L, Rowinski W, Grochowiecki T: **Study on efficacy of influenza vaccination in renal allograft recipients.** In: Transpl Proc (2002), 34(2), S. 572-575.

291. Xu X, Lindstrom SE, Shaw MW et al.: **Reassortment and evolution of current human influenza A and B viruses.** In: Virus Res (2004), 103(1-2), S. 55-60.

292. Yoshikawa T, Suzuki Y, Nomoto A, Sata T, Kurata T, Tamura SI: **Antibody responses and protection against influenza virus infection in different congenic strains of mice immunized intranasally with adjuvant-combined A / Beijing / 262/95 (H1N1) virus hemagglutinin or neuraminidase.** In: Vaccine (2002), 21(1-2), S. 60-66.

293. Zambon M, Hays J, Webster A, Newman R, Keene O: **Diagnosis of influenza in the community: relationship of clinical diagnosis to confirmed virological, serologic, or molecular detection of influenza.** In: Arch Intern Med (2001), 161(17), S. 2116-2122.

294. Zambon MC: **Epidemiology and pathogenesis of influenza.** In: J Antimicrob Chemother (1999), 44 Suppl B, S. 3-9.

Die systematische Bewertung medizinischer Prozesse und Verfahren, *Health Technology Assessment* (HTA), ist mittlerweile integrierter Bestandteil der Gesundheitspolitik. HTA hat sich als wirksames Mittel zur Sicherung der Qualität und Wirtschaftlichkeit im deutschen Gesundheitswesen etabliert.

Seit Einrichtung der Deutschen Agentur für HTA des DIMDI (DAHTA@DIMDI) im Jahr 2000 gehören die Entwicklung und Bereitstellung von Informationssystemen, speziellen Datenbanken und HTA-Berichten zu den Aufgaben des DIMDI.

Im Rahmen der Forschungsförderung beauftragt das DIMDI qualifizierte Wissenschaftler mit der Erstellung von HTA-Berichten, die Aussagen machen zu Nutzen, Risiko, Kosten und Auswirkungen medizinischer Verfahren und Technologien mit Bezug zur gesundheitlichen Versorgung der Bevölkerung. Dabei fallen unter den Begriff Technologie sowohl Medikamente als auch Instrumente, Geräte, Prozeduren, Verfahren sowie Organisationsstrukturen. Vorrang haben dabei Themen, für die gesundheitspolitischer Entscheidungsbedarf besteht.



Deutsches Institut für Medizinische
Dokumentation und Information